

SÉRIE A, N° 360

N° D'ORDRE :

384

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

M. BIMAL CHANDRA BOSE

Docteur en Médecine

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

1^{re} THÈSE

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
des PEPTONES.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté,

La CORTICO-SURRÉNALE.

Soutenues le devant la Commission d'examen

23 DEC. 1937

MM. M. JAVILLIER. Président.

ROBERT LÉVY

E. AUBEL

} Examinateurs.

LES ÉDITIONS LITTÉRAIRES DE FRANCE

28, Rue d'Assas

1937

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
DES PEPTONES

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire M. MOLLIARD.
Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

Professeurs honoraires

H. LEBESQUE.	BLAISE.	G. BERTHARD.
A. FERNBACH.	DANGEARD.	ABRAHAM.
Emile PICARD.	LESPIAUX.	Ch. FABRY.
Léon BRILLOUIN.	MARCHIS.	Léon BERTRAND.
GUILLET.	VESSIOT.	WINTREBERT.
PÉCHARD.	PORTIER.	DUBOSCQ.
FREUNDLER.	MOLLIARD.	BOHN.
AUGER.	LAPIQUE.	

PROFESSEURS

M. CAULLERY. T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	E. ESCLANGON. T	Astronomie.
G. URBAIN. T	Chimie générale.	M ^{lle} RAMART-LUCAS. T	Chimie organique.
Emile BOREL. T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	H. BÉGHIN. T	Mécanique physique et expérimentale.
Jean PERRIN. T	Chimie physique.	FOCH.	Mécanique expérimentale des fluides.
E. CARTAN. T	Géométrie supérieure.	PAUTHENIER.	Physique (P. C. B.).
A. COTTON. T	Recherches physiques.	DE BROGLIE. T	Théories physiques.
J. DRACH. T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	CHRÉTIEN.	Optique appliquée.
Charles PÉREZ. T	Zoologie.	P. JOB.	Chimie générale.
E. RABAUD. T	Biologie expérimentale.	LABROUSTE.	Physique du Globe.
M. GUICHARD.	Chimie minérale.	PRENANT. T	Anatomie et Histologie comparées.
Paul MONTEL. T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	VILLEY.	Mécanique physique et expérimentale.
L. BLARINGHEM. T	Botanique.	COMBES. T	Physiologie végétale.
G. JULIA. T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	GARNIER. T	Mathématiques générales.
G. MAUGUIN. T	Minéralogie.	PÉRÈS.	Mécanique théorique des fluides.
A. MICHEL-LÉVY. T	Pétrographie.	HACKSPILL.	Chimie (P. C. B.).
H. BÉNARD. T	Mécanique expérimentale des fluides.	LAUGIER. T	Physiologie générale.
A. DENJOY. T	Application de l'analyse à la Géométrie.	TOUSSAINT.	Technique Aéronautique.
L. LUTAUD. T	Géographie physique et géologie dynamique.	M. CURIE.	Physique (P. C. B.).
Eugène BLOCH. T	Physique.	G. RIBAUD. T	Hautes températures.
G. BRUHAT. T	Physique.	CHAZY.	Mécanique rationnelle.
E. DARMOIS. T	Enseignement de Physique	GAULT.	Chimie (P. C. B.).
A. DEBIERNE. T	Physique générale et Radioactivité.	CROZE.	Recherches. Physiques.
A. DUFOUR. T	Physique (P. C. B.).	DUPONT. T	Théories chimiques.
L. DUNOYER. T	Optique appliquée.	LANQUINE. T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND. T	Botanique.	VALIRON.	Mathématiques générales.
M. JAVILLIER. T	Chimie biologique.	BARRABÉ.	Géologie structurale et Géologie appliquée.
L. JOLEAUD.	Paléontologie.	MILLOT.	Biologie animale (P.C.B.).
ROBERT-LÉVY. T	Physiologie comparée.	F. PERRIN.	Théories physiques.
F. PICARD. T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	VAVON.	Chimie organique.
Henri VILLAT. T	Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS.	Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
Ch. JACOB. T	Géologie.	CHATTON. T	Biologie maritime.
P. PASCAL. T	Chimie minérale.	AUBEL.	Chimie biologique.
M. FRÉCHET. T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	Jacq. BOURCART.	Géographie physique et Géologie dynamique.
		Mme JOLIOT-CURIE.	Physique générale et Radioactivité.
		PIANTEPOL.	Biologie végétale (P.C.B.).
		CABANNES.	Enseignement de Physique
		GRASSE.	Biologie animale (P.C.B.).
		PRÉVOST.	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire A. PACAUD.
Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

BIMAL CHANDRA BOSE

Docteur en Médecine

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
PHARMACODYNAMIQUE
DES PEPTONES**

THÈSE SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

LES ÉDITIONS LITTÉRAIRES DE FRANCE

28, Rue d'Assas

1937



A LA MEMOIRE DE MON REGRETTE MAITRE
LE PROFESSEUR SYLVAIN LEVI

Professeur au Collège de France

*Qui fut mon guide, mon soutien et mon
père spirituel.*

*En témoignage de ma profonde grati-
tude.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

*Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Pharmacien Honoraire des Hôpitaux*

En hommage de ma profonde reconnaissance pour le bienveillant intérêt qu'il m'a témoigné. Pour la sollicitude avec laquelle il a guidé mes travaux et pour l'appui qu'il m'a toujours prodigué.

À LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR DAVID BROUN

Chef de Laboratoire de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

*Qui, après m'avoir suggéré ce travail,
n'a cessé de me prodiguer ses précieux
conseils.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JAVILLIER

*Professeur à la Faculté des Sciences et à l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut*

*En témoignage de respectueuse gratitude
pour le grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant de présider notre thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT LEVY

Professeur à la Faculté des Sciences

*Dont la bienveillante indulgence a grandement
facilité notre tâche.
Hommage respectueux et reconnaissant.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBEL

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences

*Qui a bien voulu siéger dans notre Jury
de Thèse.*

Témoignage de reconnaissance.

A MONSIEUR RAYMOND CAHEN

Docteur ès sciences

Chef de Laboratoire de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

Pharmacien en Chef de l'Hôpital de Nanterre

*Auprès de qui j'ai toujours trouvé les
encouragements et les conseils qui m'ont
guidé dans ce travail.*

En témoignage de mon affectueux attachement.

INTRODUCTION

Les peptones ont pris depuis quelques années une grande importance, non seulement au point de vue chimique, mais aussi en ce qui concerne leurs propriétés physiologiques et pharmacodynamiques. Mais, si nos connaissances chimiques sur la nature de ces substances ont pu être précisées à la suite des grands travaux d'Abderhalden et d'Emil Fischer, leur action physiologique est loin d'être établie et le mécanisme même de leurs effets est encore incomplètement élucidé. L'étude pharmacodynamique des peptones présente, au surplus, un autre intérêt : on peut, en effet, se demander si ces produits ne sont pas susceptibles de modifier l'action des autres poisons. Or, les travaux de Broun ont précisément montré que certaines substances colloïdales, notamment divers protides, peuvent prolonger et même renforcer l'action de divers médicaments ou hormones.

Le présent travail a eu pour objet d'étudier non seulement les actions pharmacodynamiques des peptones, mais encore l'influence modificatrice qu'elles exercent sur les effets de certains poisons.

On sait depuis longtemps que les peptones ne sont pas dénuées d'effet physiologique. Nous devons à Gley et à BurrIDGE la notion de leur action cardiovasculaire; les travaux systématiques d'Abderhalden ont montré leur importance dans le *shock*; enfin divers auteurs, Sir Henry Dale, BurrIDGE, Clark, ont pu préciser l'effet de ces substances sur le muscle lisse (utérus, intestin).

En dépit de ces importants travaux, l'action pharmacologique des peptones est encore mal connue. De plus, pour ce qui est de

certaines appareils ou organes, les faits observés par les divers auteurs sont contradictoires. Nous avons donc tenté d'aborder cette étude en cherchant à combler les lacunes qu'elle présente.

Les faits constatés, notamment en ce qui concerne l'appareil cardiovasculaire et le muscle lisse, qui n'avaient pas été envisagés jusqu'ici d'une manière approfondie ou satisfaisante, ont permis, non seulement de tirer une conclusion suffisamment nette sur les propriétés des peptones, mais encore d'étudier plus spécialement un problème nouveau, celui qui concerne les modifications des effets des peptones sur d'autres poisons. Il restait à expliquer le mécanisme de l'action pharmacodynamique des peptones et de leur action modificatrice sur les autres poisons. A cet effet, nous avons songé à examiner l'influence des peptones sur l'excitabilité musculaire, notamment en ce qui concerne la chronaxie du pied d'escargot.

Le plan suivi dans notre travail est le suivant :

Dans une première partie, purement rétrospective et documentaire, nous avons exposé les données essentielles contenues dans la littérature concernant les propriétés physicochimiques et physiologiques des peptones. Nous avons réuni également les indications indispensables relatives à l'origine et à la nature des peptones utilisées dans nos recherches, à savoir leur mode de préparation, leur composition chimique et enfin, dans la mesure où elles ont quelque rapport avec leurs propriétés physiologiques, leurs principales utilisations en thérapeutique.

La deuxième partie a été consacrée à l'étude physiologique de l'action des peptones sur divers organes et appareils, notamment l'appareil cardiovasculaire, l'intestin et l'utérus.

La troisième partie concerne surtout l'étude des modifications que produisent les peptones sur l'action de certains poisons (cardiotoniques, modificateurs du système nerveux périphérique) en insistant sur ceux qui constituent d'importants réactifs biologiques comme l'acétylcholine et l'atropine.

Dans une quatrième partie, nous avons étudié l'influence des peptones sur la chronaximétrie du pied d'escargot, de manière à essayer d'expliquer le mécanisme de l'action modificatrice

signalée ci-dessus. Nous avons tenu à distinguer cette action des peptones de celle de l'histamine et nous avons d'autre part démontré l'absence d'histamine dans les peptones utilisées par nous. Enfin, dans une dernière partie, nous avons cherché à donner une interprétation du mécanisme d'action des peptones.

Ce travail nous a été rendu possible grâce au chaleureux accueil que notre Maître, M. le Professeur Tiffeneau, a bien voulu nous réserver dans son laboratoire; en même temps que ses conseils si précieux, il nous a toujours généreusement donné les plus grandes facilités d'expérimentation. C'est sous sa direction bienveillante que nous avons pu mener nos recherches à bonne fin. Aussi le prions-nous de bien vouloir accepter l'expression de notre très grande reconnaissance.

J'adresse ici l'expression de ma sincère et profonde reconnaissance à mon regretté chef de laboratoire, M. le Docteur Broun, qui a inspiré ce travail et qui n'a cessé de nous prodiguer ses conseils, ses encouragements et son inlassable dévouement. Je remercie très cordialement M. Cahen, qui partageant ultérieurement les difficultés de ces recherches, m'a guidé avec une affectueuse sollicitude.

Je veux aussi remercier M. Beaune, dont l'aide m'a été d'un très grand secours, et Mlle Deheurles, qui m'a si bien initié à la technique opératoire indispensable à tout travail pharmacodynamique. Ma pensée émue va enfin vers trois amis auprès de qui j'ai trouvé l'appui le plus réconfortant durant tout mon séjour à Paris, le Docteur Filliozat, le Docteur Fortier-Bernoville et Mlle Chantrène.

PREMIÈRE PARTIE

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES PEPTONES

Dans cette première partie de notre travail nous exposerons brièvement les données fondamentales concernant le mode d'origine, la préparation, la composition chimique et les propriétés physiologiques des peptones.

I. — MODE D'ORIGINE DES PEPTONES.

Les peptones ou peptides se forment naturellement au cours de la digestion des protides. Elles représentent le stade intermédiaire entre les substances albuminoïdes et les acides aminés. Les protides alimentaires subissent dans l'estomac des dégradations successives sous l'influence de la pepsine pour donner les peptones et le polypeptides. Les acides aminés qui résultent de la dégradation plus complète des protides apparaissent seulement au cours de la digestion pancréatique.

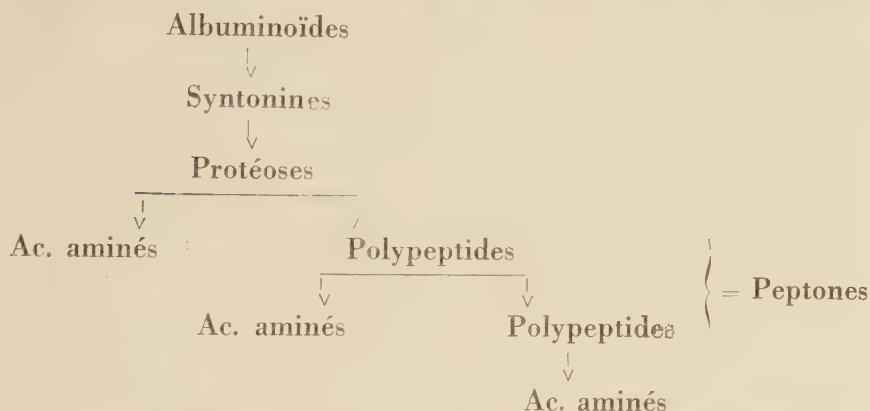
Les peptones sont considérées comme des albumines étrangères à l'organisme. Elles ne traversent pas l'épithélium intestinal et ainsi ne passent pas dans la circulation porte. On ne peut pas les déceler dans le sang (Abderhalden).

Les acides aminés, au contraire, produits d'une dégradation plus avancée des matières protéiques, dialysent facilement et traversent l'épithélium intestinal avec une très grande facilité. On les rencontre dans la circulation porte, dans le foie, dans le sang et dans les tissus. Les acides aminés constituent la forme sous laquelle les peptones sont assimilées dans le tube digestif.

D'après Folin, Meyer, Van Slyke et Denis, les tissus sont dix

fois plus riches en acides aminés que le sang où l'édifice protéinique est reconstitué à partir de ces acides aminés. Le foie constitue le régulateur du métabolisme des acides aminés, les dirigeant vers les tissus au fur et à mesure des besoins ou les éliminant sous forme d'urée quand ils sont en excès.

Le schéma ci-dessous, emprunté à Gley, met en évidence de façon démonstrative les étapes du métabolisme des protéines.



Fischer (2) arriva à synthétiser des polypeptides en combinant 18 radicaux d'acides aminés. Inversement, il a réussi ensuite à obtenir ces polypeptides par hydrolyse des matières albuminoïdes.

II. — MODE DE PRÉPARATION ET CLASSIFICATION DES PEPTONES COMMERCIALES.

Au laboratoire, on prépare aujourd'hui toute une gamme de peptones à partir de la viande, de l'albumine d'œuf, de la caséine, des fibrines, des muscles et de la gélatine par hydrolyse à l'aide des ferments protéolytiques tels que la pepsine, la pancréatine. On peut ainsi classer les peptones en deux grandes variétés : peptones pepsiques, peptones pancréatiques, suivant les ferments employés pour la fabrication des peptones à partir des substances ci-dessus indiquées.

1° *Peptones pepsiques.* - Les peptones pepsiques sont divisées en chlorhydropepsiques, pepsinotartriques et pepsinosulfuriques, suivant les acides utilisés (chlorhydrique, tartrique ou sul-

furique) comme agents d'hydrolyse. Leur mode de préparation est à peu près identique. Nous indiquerons brièvement, à titre d'exemple, le mode de préparation d'une peptone chlorhydro-pepsique.

La viande de bœuf hachée et dégraissée est mélangée avec cinq fois son poids d'eau et délayée avec 20 grammes de pepsine extractive officinale, et 50 grammes d'acide chlorhydrique. On soumet le mélange à une digestion de six à huit heures à la température de 50 degrés. On filtre et on neutralise à l'aide de bicarbonate de soude et on fait évaporer à 75 degrés. Le rendement en peptone est d'environ 25 % de la matière albuminoïde mise en œuvre (250 gr. de peptone pour 1 kg. de viande).

Le mode de préparation des peptones pepsinotartriques et pepsinosulfuriques est à peu près identique. On utilise pour la neutralisation le bicarbonate de potasse au lieu de bicarbonate de soude.

Les peptones de Chapotot sont préparées à partir de la viande de bœuf ; les peptones de Witte à partir de la fibrine de bœuf ou de cheval.

2° *Peptones pancréatiques.* — Les peptones pancréatiques sont obtenues à l'aide du ferment pancréatique qui est actif en milieu neutre ou alcalin.

A la viande totale broyée dans cinq fois son poids d'eau, on ajoute 1 gramme de ferment pancréatique par 250 grammes de viande fraîche. On fait digérer à l'étuve d'abord à 55 degrés pendant six à sept heures, ensuite à 95 degrés pour coaguler l'excès d'albumine non transformé et pour détruire les ferments ; on filtre et on concentre.

On prépare également à l'aide de la pancréatine les peptones de gélatine. La technique utilisée est la suivante : On fait d'abord gonfler la gélatine dans l'eau distillée pendant 12 heures. On ajoute ensuite la pancréatine ou mieux encore du pancréas frais. On remue vigoureusement jusqu'à liquéfaction. Au bout de six heures, on arrête la digestion. On filtre et on concentre en forme de pâte sèche.

Dans nos expériences, nous avons utilisé une peptone pep-

sique de viande, deux peptones pancréatiques préparées, l'une à partir d'ovalbumine et l'autre à partir de gélatine.

III. — COMPOSITION CHIMIQUE DES PEPTONES.

Les peptones ne sont pas des produits définis.

Les peptones, quelle que soit leur origine, présentent des différences de composition assez marquées. Leurs propriétés physico-chimiques sont également très différentes.

Les peptones pepsiques contiennent des albumoses et des polypeptides abiurétiques; on n'y trouve pas d'acides animés libres. Leur tension superficielle est faible et leur pouvoir rotatoire est supérieur à 40 degrés. Elles donnent une réponse négative à la réaction de Javillier et Bertrand (eau de brome et tyrosinase). Le rapport de l'azote aminé à l'azote total, suivant le méthode de Sørensen au formol, varie entre 7,3 et 16,9.

Au contraire, les peptones pancréatiques renferment des acides aminés libres, du tryptophane, de la tyrosine et de la leucine. Leur tension superficielle est élevée et leur pouvoir rotatoire est inférieur à 40 degrés. Elles donnent une réponse positive à la réaction de Javillier et Bertrand. Le rapport de l'azote aminé à l'azote total est supérieur à 20.

IV. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DES PEPTONES.

Les propriétés physiologiques des peptones ne sont pas encore parfaitement connues. On sait que les peptones jouent un rôle important dans le métabolisme parce qu'elles sont les précurseurs des acides aminés. On les emploie donc en thérapeutique comme *médicament aliment*.

Depuis les travaux d'Abderhalden les peptones sont employées comme des agents de choc. La protéine hétérogène agit aussi comme les métaux colloïdaux, or, soufre, etc., dans la *chocthérapie*. L'intensité du choc sera en fonction de la glycémie d'après Barrel, parce que cet auteur a constaté que l'insuline renforçait le choc peptonique. L'adrénaline, au contraire, diminuerait le choc (Baudouin, Bénard). Tournade et Hermann ont constaté une hyperadrénalino-sécrétion au cours du choc

provoqué expérimentalement; et Whitehead a constaté que la peptone détermine une hypertrophie des surrénales. Les travaux de Santenaise montrent au contraire une plus grande intensité du choc peptonique chez les vagotoniques.

La peptone modifie également la coagulabilité du sang (Arthus Gley). D'après Wolf, la peptone exercerait une action anticoagulante aux hautes doses et un effet opposé aux doses faibles.

Les indications bibliographiques concernant l'étude pharmacodynamique des peptones nous montrent, d'autre part, que cette étude n'a jamais été systématiquement poursuivie. Cependant, il faut signaler que Clark avait obtenu une action stimulante sur les muscles lisses de type post-hypophysaire avec la peptone d'Armour. L'histamine n'a pas été trouvée dans cette peptone. Clark, Popielski, Pissensky, Abel, Hanke, Koessler, Schultz et Hanzlik, constatent que la peptone de Witte exercerait une action stimulante sur l'intestin de cobaye et une action inhibitrice sur l'intestin du rat et une chute de la pression artérielle chez le chien.

Dale et Laidlaw ont retrouvé cette action sur l'utérus de cobaye. Baehr et Pick ont signalé une action broncho-constrictive des peptones. Les travaux de Burridge mettent en évidence une action stimulante de la peptone de Witte sur le cœur de grenouille aux concentrations supérieures à $1/100$ et une action toxique et dépressive aux concentrations plus fortes. D'après cet auteur, la concentration encore active de la peptone de Witte est 10^{-5} sur cet organe.

**

En résumé, il est établi à l'heure actuelle que les peptones sont le produits de dégradation des matières albuminoïdes représentant le stade intermédiaire entre les substances albuminoïdes et les acides aminés. On les rencontre à différents étages du tube digestif (estomac, intestin grêle) (Dale), mais on n'a jamais pu les mettre en évidence ni dans le sang (Abderhalden), ni dans les tissus.

Au laboratoire, on prépare deux variétés de peptones : peptone pepsique et peptone pancréatique et ce sont sous ces formes qu'elles sont utilisées en thérapeutique et en physiologie.

DEUXIÈME PARTIE

Etude pharmacodynamique des peptones

Il ressort de l'exposé historique effectué dans la première partie de ce travail que les propriétés pharmacodynamiques des peptones n'ont jamais été systématiquement envisagées. Il nous a donc semblé intéressant de tenter de combler les lacunes que présente cette étude. Ce travail présentait un intérêt d'autant plus grand qu'il se rattachait au problème envisagé par le Docteur Broun et ses élèves; l'influence des protides sur l'action de certains poisons ou hormones.

Nous avons limité cette étude aux modifications apportées par les peptones, d'une part sur le système cardiovasculaire, d'autre part sur le muscle lisse (intestin et utérus). Après avoir rappelé les techniques opératoires classiques utilisées par nous, nous décrirons les essais effectués à l'aide de trois peptones commerciales de nature différente (peptone pepsique de viande, peptone pancréatique d'ovalbumine, peptone de gélatine), en insistant surtout sur l'action de la première qui a été étudiée avec plus de détails.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES PEPTONES SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Nos premières recherches ont eu pour objet d'examiner l'action des peptones sur le cœur *in situ* de chien, peu précisée jusqu'alors par les pharmacologues. Les résultats obtenus ont été assez nets pour nous engager à poursuivre cette étude sur le cœur isolé de poïkilothermes (cœur de grenouille isolé, ventricule isolé d'*Helix pomatia*).

I. — ACTION DES PEPTONES SUR LE CŒUR « IN SITU » ET LA PRESSION ARTÉRIELLE DU CHIEN.

Cette action a été étudiée sur le chien suivant la technique classique, dite de suspension. Après avoir rappelé sommairement son principe, nous détaillerons les résultats obtenus.

1° *Technique opératoire.* — Le chien est anesthésié au chloralose à raison de 0 gr. 12 par kilogramme d'animal injecté dans la veine saphène externe en solution isotonique tiède à 1 p. 100. On isole une carotide pour introduire la canule de Jolyet, remplie d'une solution anticoagulante et reliée à un manomètre de Ludwig. Le vague est ensuite isolé du côté opposé. L'animal est alors soumis à la respiration artificielle. Le thorax est ouvert en dernier lieu et le cœur suspendu aux parois thoraciques par le péricarde incisé. On fixe alors dans les parois ventriculaires et auriculaires deux crignes reliés à deux tambours manipulateurs en communication avec deux tambours inscripteurs de Marey. On peut ainsi enregistrer les modifications de rythme de l'oreillette et du ventricule et les variations de la pression carotidienne (1).

2° *Essais effectués.* — Nous avons étudié par cette technique les trois peptones en solution à 10 % ; leurs dissolutions dans le sérum physiologique étaient préparées extemporanément et injectées dans la saphène externe.

(1) Pour les renseignements complémentaires, on peut consulter *Eléments de Technique Physiologique*, par Gautrelet. Ed. Masson et Cie. Page 55.

A. Action de la peptone pepsique de viande. — Les doses comprises entre 0 gr. 02 et 0 gr. 05 par kilogram sont absolument inactives sur le cœur et sur la pression.

A la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kilogram d'animal, on observe d'une part une chute de la pression artérielle et d'autre part une action stimulante sur les contractions cardiaques portant aussi bien sur les battements ventriculaires qu'auriculaires. Par contre, le rythme cardiaque n'est pas sensiblement modifié.

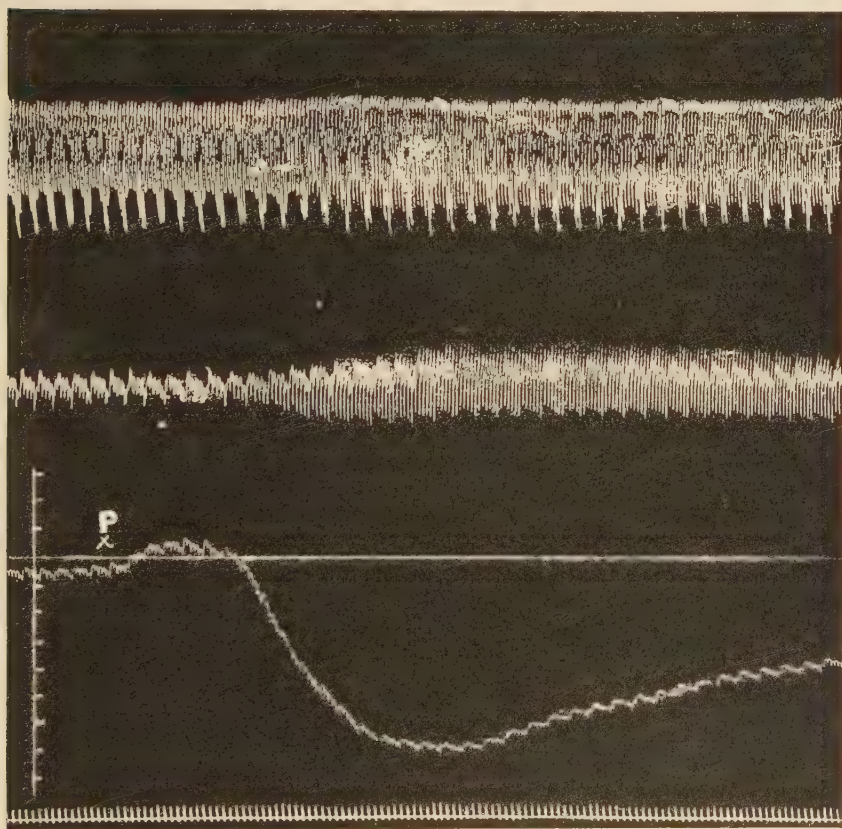


Fig. 1.

CŒUR « IN SITU » ET PRESSION ARTÉRIELLE DE CHIEN

Chien , 6 kg. P. A. 11 cm Hg.

De haut en bas, ligne 1, tracé auriculaire; ligne 2, tracé ventriculaire; ligne 3, pression carotidienne; ligne 4, temps en secondes.

En P, inj. intraveineuse de 0 g 10 de peptone par kg d'animal.

Comme on l'observe sur le tracé ci-joint (fig. 1), la chute de la pression artérielle atteint 6 à 7 cm. de Hg; cette chute est durable (10 minutes) et le retour à la normale s'effectue progressivement. Cette chute de la pression artérielle est souvent précédée par une faible élévation de la pression et suivie également parfois par une légère élévation acétylcholinique. Parallèlement les mouvements cardiaques reprennent leur amplitude initiale. La répétition des injections de peptone 15 à 20 minutes après le retour à la normale entraîne la diminution de l'activité d'une dose donnée de la substance.

Les doses plus élevées (0 gr. 20 par kilog d'animal) ne permettent pas d'obtenir des effets plus marqués.

B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. — Aux concentrations identiques, ces peptones exercent une action sensiblement identique à celle de la peptone pepsique de viande, mais beaucoup moins nette. Elles agissent surtout sur la pression carotidienne et déterminent une chute de la pression, d'ailleurs moins importantes que celle provoquée par la peptone pepsique. Le renforcement cardiaque est peu marqué avec ces deux peptones.

II. — ACTION DES PEPTONES SUR LE CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE.

Cette action a été examinée sur le cœur de grenouille perfusé suivant la technique de Straub.

1° *Technique opératoire.* — Après avoir sacrifié la grenouille, on met le cœur à nu. On le débarrasse avec précaution de son péricarde et on lie l'aorte droite. On introduit ensuite la canule de Fühner dans le ventricule gauche par l'aorte gauche et on lie l'aorte sur la canule. Après avoir ligaturé la veine cave inférieure aussi loin que possible du sinus, on sépare le cœur avec précaution. On remplace par lavages successifs à l'aide d'une fine pipette le sang par le liquide de Ringer. On ligature alors la pointe du cœur à l'aide d'un fil de soie qui relie l'organe à un cardiographe à traction pourvu d'un levier inscripteur (1).

Lorsque le rythme cardiaque est parfaitement régulier on remplace le liquide de Ringer par une solution de peptone dans le même liquide. Chaque essai est suivi d'un lavage de façon à ramener le cœur à son état initial normal.

(1) Pour les renseignements complémentaires, on peut s'adresser à *Eléments de Technique Physiologique*, par Gautrelet. Ed. Masson et Cie, 1932, p. 338.

2° *Essais effectués.* — Trois séries de peptones ont été étudiées par cette méthode : peptone pepsique de viande, peptone pancréatique d'ovalbumine et de gélatine.

A. Action de la peptone pepsique de viande. — Les dilutions supérieures à 1 p. 5.000 sont sans effet sur le cœur isolé de grenouille, ce résultat est en contradiction avec celui de Burridge qui a trouvé que la peptone de Witte à 10^{-5} est encore active sur cet organe.

Aux dilutions comprises entre 1 p. 500 et 1 p. 1.000, la peptone produit une action stimulante nette sur le cœur de grenouille. Cette action se caractérise d'abord par une action dépressive faible et passagère suivie d'une action renforçatrice beaucoup plus prolongée qui atteint surtout la systole ventriculaire.

L'amplitude des battements cardiaques augmente considérablement et prend une valeur de un et demi à deux fois plus grande. D'autre part, le rythme cardiaque est en même temps légèrement modifié. On observe un effet chronotrope positif. Cette action renforçatrice de la peptone est lente et prolongée et n'est supprimée qu'une ou deux minutes après le lavage au Ringer (voir fig. 2).

Les solutions plus concentrées, par exemple 1 p. 200 et 1 p. 100 sont nettement toxiques pour le cœur (voir fig. 3). Elles diminuent graduellement l'amplitude de la systole ventriculaire et ralentissent le rythme cardiaque. Cependant, on n'observe pas avec ces dilutions un arrêt complet du cœur, seules les concentrations plus élevées peuvent le réaliser parfois, mais avec difficultés et jamais d'une façon définitive, car le lavage au Ringer permet de rétablir les contractions cardiaques et provoque même ultérieurement une action renforçatrice sur le cœur, analogue à celle que nous avons obtenue avec des dilutions plus faibles, ce qui fait penser à un effet de dilution de la peptone restée fixée sur la fibre myocardique.

B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. — L'action qualitative de ces deux peptones est à peu près identique à celles de la peptone pepsique de viande. Elles renforcent également l'amplitude de la contraction ventriculaire; toutefois aux mêmes dilutions le renforcement est moins important qu'avec la peptone pepsique de viande; même à des con-

centrations plus fortes, la systole n'atteint jamais une amplitude aussi grande que dans ce dernier cas.



Fig. 3.
CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE.
Ligne supérieure, tracé cardiaque; ligne inférieure, temps en secondes. En P., on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 1 p. 1.000 de peptone.

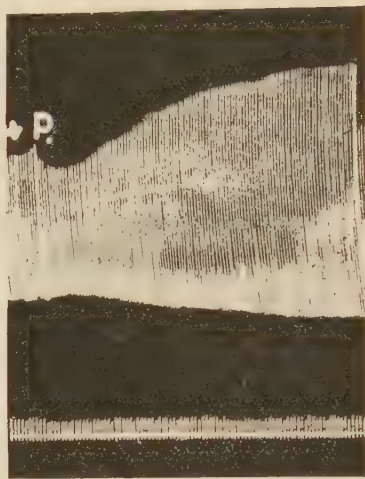


Fig. 2.
CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE.
Expérience analogue. En P., on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 1 p. 1000 de peptone.

III. — ACTION DES PEPTONES SUR LE VENTRICULE ISOLÉ D'ESCARGOT.

Il restait à examiner si l'effet stimulant des peptones sur l'amplitude cardiaque pouvait être observé sur un organe purement musculaire. Dans ce but nous avons étudié l'action des peptones sur le ventricule isolé d'*Helix pomatia*, perfusé suivant la technique de Cardot.

1^{re} *Technique opératoire.* — On brise par un choc modéré la coquille au dernier tour de spire. On agrandit convenablement l'ouverture pour mettre le cœur à nu. On incise avec précaution le péricarde et on passe deux ligatures sur le cœur, l'une au niveau du sillon auriculo-ventriculaire, l'autre à l'abouchement de l'aorte. On peut alors séparer le ventricule et on le fixe au fond du tube d'une chambre cardiographique contenant le mélange de la solution de Ringer et de l'hémolymphe d'escargot à parties égales.

Les contractions ventriculaires sont transmises par l'intermédiaire d'un levier inscripteur très léger en contact avec un cylindre muni de

papier glacé noirci au noir de fumée (1).

Lorsque le rythme cardiaque est parfaitement régulier, on remplace le liquide de la chambre cardiographique par le liquide nourricier contenant les différentes concentrations des peptones.

2° *Essais effectués.* — Nous avons étudié suivant cette technique les trois séries de peptones suivantes.

A. Action de la peptone pepsique de viande. — Aux dilutions variant de 1 p. 250 à 1 p. 100, il y a une action dépressive sur le cœur se manifestant par un abaissement graduel du tonus et par un ralentissement, comme on l'observe sur le tracé ci-joint. La diminution de l'amplitude cardiaque n'est jamais suivie d'un arrêt complet du cœur, du moins pendant la durée assez courte de nos essais, prolongés chaque fois pendant deux à trois minutes (fig. 4).

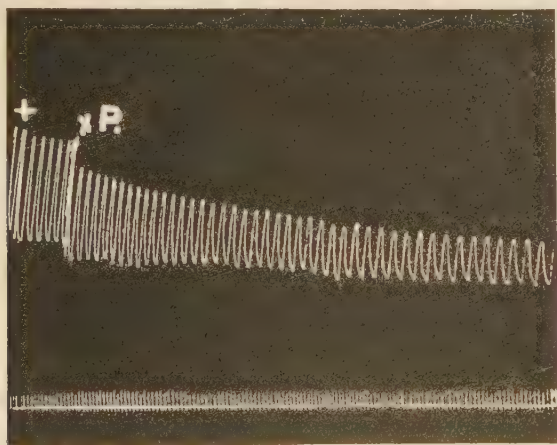


Fig. 4.

VENTRICULE ISOLÉ D'ESCARGOT

Ligne supérieure, tracé cardiaque; ligne inférieure, temps en secondes. En P., on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 1 p. 100 de peptone.

B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. — Cette action a été étudiée exactement aux mêmes concentrations que pour la peptone pepsique de viande. Le résultat obtenu nous montre que ces deux peptones sont très peu actives sur le ventricule d'escargot. On constate une légère tendance à la diminution de l'amplitude de contraction ventriculaire, mais le rythme reste sans altération.

(1) Pour compléter ces renseignements de technique opératoire, on est conseillé de consulter *Eléments de Technique Physiologique*, par Gautrelet, Ed. Masson et Cie, 1932, p. 350.

CONCLUSIONS

1° Action cardiovasculaire chez le chien anesthésié. — A la dose de 0 gr. 10 et 0 gr. 15 par kilog d'animal, les peptones produisent une augmentation de l'amplitude des contractions auriculoventriculaires, avec une chute de la pression artérielle. Ces effets persistent plusieurs minutes après l'injection. Les doses plus élevées ne possèdent pas une efficacité plus grande.

2° Action sur le cœur isolé de grenouille. — Aux dilutions de 1 p. 500 à 1 p. 1.000, les peptones exercent une action stimulante sur l'amplitude des contractions du cœur de grenouille et sur la fréquence de son rythme cardiaque. Cette action est réversible.

3° Action sur le ventricule isolé d'escargot. — Aux dilutions de 1 p. 100 à 1 p. 200, les peptones exercent une action dépressive sur le ventricule isolé d'*Helix Pomatia*, qui se caractérise par une diminution de l'amplitude et un ralentissement du rythme cardiaque.

4° Les trois peptones étudiées : peptone pepsique de viande, peptone pancréatique d'ovalbumine et de gélatine, agissent toutes trois dans le même sens ; toutefois l'activité de la peptone pepsique de viande est nettement supérieure quantitativement à celle des deux dernières.

CHAPITRE II

ACTION DES PEPTONES SUR LE MUSCLE LISSE

Nous avons observé que les peptones ne sont pas sans action sur un appareil cardiaque, dépourvu d'élément nerveux, tel que le ventricule d'escargot. Il nous a donc paru intéressant d'étudier si cette action était spécifique au tissu cardiaque ou s'il était au contraire susceptible de se généraliser à d'autres muscles lisses. Une telle recherche semblait d'autant plus nécessaire que certains auteurs supposaient que la peptone exerçait une action histaminique sur ces muscles (Abel, Meyer, von Knafft, Pick, etc.).

Deux séries d'appareils musculaires lisses ont été examinées dans ce travail : l'intestin de cobaye, l'utérus de cobaye.

I. — ACTION DES PEPTONES SUR L'INTESTIN ISOLÉ DU COBAYE.

Cette action a été examinée sur l'intestin de cobaye isolé suivant la technique habituelle. Comme ci-dessus, les essais ont été effectués successivement avec trois séries de peptones.

1° *Technique opératoire.* — Un cobaye pesant 500 à 600 gr. est sacrifié par section des carotides. Après ouverture de l'abdomen on prélève un fragment d'intestin grêle d'une longueur de 2 cm. environ présentant des mouvements péristaltiques nets. On le fixe par un fil au myographe de J. Lévy, puis on le plonge dans un récipient contenant 100 cc. de solution de Tyrode oxygénée et placé dans un thermostat réglé de telle façon que le liquide du récipient soit chauffé constamment à 38°. Le récipient communique avec un réservoir de solution de Tyrode également plongé dans le thermostat. Après chaque essai, on fait passer dans le récipient la solution de Tyrode du réservoir pour laver le fragment d'intestin. Les mouvements intestinaux sont enregistrés sur un papier enduit de noir de fumée (1).

(1) Pour le reste, consulter *Éléments de Technique Physiologique*, de Gautrelet, p. 277.

2° *Essais effectués.* — Une première série d'essais systématiques a été réalisée sur la peptone pepsique de viande. Des expériences comparatives ont été réalisées avec les deux autres peptones.

A. Action de la peptone pepsique de viande. — L'action pharmacodynamique de la peptone pepsique de viande que nous avons employée pour cette expérience varie suivant la dose utilisée. Aux dilutions de 1 p. 10.000 à 1 p. 20.000, elle détermine dans certains cas une contraction moyenne et brusque qui cède spontanément au bout d'un certain temps sans aucun lavage au Tyrode. Mais, le plus souvent, on observe un phénomène différent; la peptone provoque une contraction lente et progressive; dans ce cas la contraction ne cesse que sous l'influence du lavage prolongé de la préparation avec la solution de Tyrode (voir fig. 5).

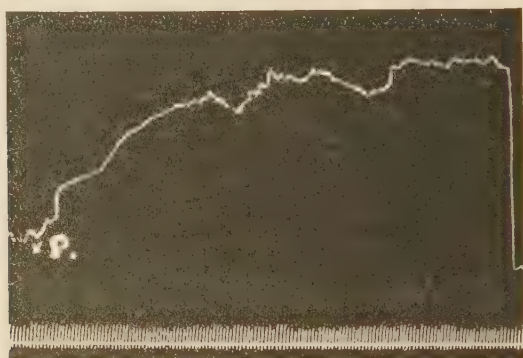


Fig. 5.

INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

Ligne supérieure, tracé de l'intestin; ligne inférieure, temps en secondes. En P., on remplace la solution de Tyrode par un Tyrode renfermant 1 p. 10.000 de peptone.

Aux dilutions de 1 p. 50.000 à 1 p. 100.000, la peptone est encore efficace. Elle augmente le péristaltisme intestinal mais le tonus n'est que peu modifié et on ne trouve jamais la contraction brusque constatée parfois avec les concentrations plus fortes.

B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. — Sur l'organe signalé ci-dessus, les peptones pancréatiques aux concentrations identiques accélèrent également les

mouvements péristaltiques. Leur action sur le tonus est moins importante que celle de la peptone pepsique.

II. — ACTION DES PEPTONES SUR L'UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE.

Une autre série d'essais a été réalisée sur l'utérus isolé de cobaye non gravide.

1° *Technique opératoire.* — Un cobaye femelle non gravide est sacrifié par la section des carotides. On incise la partie basse de l'abdomen et on prélève, après les avoir disséquées, les deux cornes utérines pour les installer sur le myographe de J. Lévy de la même façon que l'intestin isolé de cobaye (1).

2° *Essais effectués.* — L'étude des peptones a été réalisée surtout avec la peptone pepsique de viande; des essais comparatifs ont été effectués avec les deux autres peptones.

A. Action de la peptone pepsique de viande. — La peptone pepsique de viande provoque sur l'utérus de cobaye une action à peu près analogue à celle observée sur l'intestin de cobaye. Aux dilutions comprises entre 1 p. 10.000 et 1 p. 20.000, elle produit une contraction brusque (fig. 6) qui, elle-même, cède spontanément d'une manière également brusque. Dans certains essais, l'amplitude de cette contraction est considérable, beaucoup plus grande que celle obtenue sur l'intestin de cobaye. Dans d'autres essais, on obtient aux mêmes dilutions une faible contraction brusque et prolongée avec une augmentation de tonus qui ne cède qu'après lavage prolongé au Tyrode. Aux concentrations plus élevées ou plus faibles, les solutions de peptone ont été totalement inactives dans nos expériences.

Ainsi, l'action de la peptone pepsique de viande sur l'utérus de cobaye ressemble à celle qu'on constate sur l'intestin du même animal. Cependant la contraction utérine provoquée par cette peptone est plus souvent brusque, violente et prompte, tandis que la contraction intestinale peptonique est plutôt lente et de caractère tonique.

(1) Les renseignements détaillés sont trouvés dans *Eléments de Technique Physiologique*, par Gautrelet. Ed. Masson et Cie, 1932, p. 286.

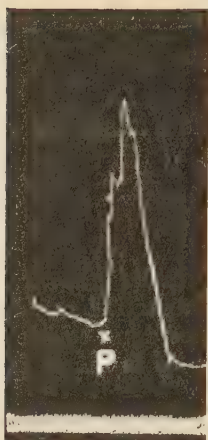


Fig. 6.

UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE
Ligne supérieure, tracé
utérin; ligne inférieure,
temps en secondes. En
P., on remplace la solu-
tion de Tyrode par un
Tyrode renfermant
1 p. 10.000 de peptone.

B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. — De même que sur l'intestin, cette action a été recherchée sur l'utérus de cobaye. D'une façon générale, on peut constater que ces deux dernières peptones présentent une activité beaucoup moins marquée que sur l'intestin de cet animal. Aux concentrations entre 1 p. 10.000 et 1 p. 20.000 la contraction utérine provoquée est tonique et moins importante que celle effectuée par la peptone pepsique aux mêmes concentrations.

**
**

CONCLUSIONS

1° *Action sur l'intestin de cobaye.* — Aux dilutions de 1 p. 10.000 à 1 p. 20.000 les peptones exercent une action stimulante sur l'intestin de cobaye. Cette action se caractérise soit par une contraction brusque suivie par un relâchement spontané, soit par une élévation progressive du tonus du muscle persistant jusqu'au lavage au Tyrode, soit encore par une simple augmentation de péristaltisme intestinal.

2° *Action sur l'utérus de cobaye.* — Aux dilutions de 1 p. 10.000 à 1 p. 20.000, les peptones exercent sur l'utérus de cobaye une action analogue à celle qu'on observe sur l'intestin, toutefois, dans la plupart des cas, la contraction apparaît plus brusque et plus importante.

CONCLUSIONS GENERALES

1° Les peptones exercent une action stimulante sur l'appareil cardiaque du chien (cœur *in situ* étudié par la méthode de suspension) et sur le cœur isolé de grenouille (perfusé par la méthode de Straub). Elles produisent une hypotension carotidienne chez le chien anesthésié au chloralose. Sur le ventricule isolé d'*Helix Pomatia*, perfusé suivant la technique de Cardot, on observe une action dépressive.

2° Les trois peptones exercent une action stimulante sur le muscle lisse (intestin et utérus de cobaye ou de souris); cette action consiste en une augmentation du péristaltisme et du tonus intestinal, en une contraction franche et brève de l'utérus.

3° Les effets ci-dessus décrits s'observent avec la peptone pepsique de viande, les peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. Toutefois, quantitativement, la peptone pepsique exerce une action plus importante que celles des deux dernières.

TROISIÈME PARTIE

MODIFICATIONS APPORTÉES A L'ACTION DE DIFFÉRENTS POISONS PAR ADMINISTRATION SIMULTANÉE OU PRÉALABLE DES PEPTONES

Comme nous l'avons signalé précédemment, on trouve dans la littérature de nombreuses indications permettant de supposer que les peptones exercent une action importante sur le système nerveux autonome, ou tout au moins sur les organes innervés par celui-ci. Aussi, dès le début de notre travail, avons-nous pensé étudier les modifications apportées par les peptones sur des poisons modificateurs du sympathique et du parasympathique. Les essais préliminaires nous ont incité à continuer notre travail dans cette direction, et ce sont les recherches que nous avons poursuivies à ce sujet que nous allons exposer maintenant.

Dans une première série d'expériences sur les organes isolés, nous avons pu observer que la peptone sensibilise le cœur à l'action de l'ouabaïne, l'intestin et l'utérus à l'action de l'histamine. Ce fait nous a encouragé à étudier d'autres substances spécifiques comme l'extrait hypophysaire, l'adrénaline, l'acétylcholine, sur les organes ou appareils sensibles à ces poisons. Les résultats obtenus ont été assez nets. Ils nous ont démontré que la peptone exerce une action modificatrice sur les effets de ces divers poisons.

Parmi ces dernières, l'une des plus intéressantes nous a paru

être l'acétylcholine, substance parasympathomimétique. L'action stimulante de la peptone vis-à-vis de l'acétylcholine nous a amené à chercher s'il était possible d'obtenir un résultat identique avec une autre substance parasympathomimétique telle que la pilocarpine, afin de pouvoir généraliser l'action renforçatrice de la peptone vis-à-vis des poisons parasympathomimétiques. Les résultats obtenus ont confirmé notre hypothèse.

Devant cette action modificatrice de la peptone vis-à-vis de l'action de ces médicaments parasympathomimétiques, nous avons cherché à expliquer le mécanisme de cette modification. Deux hypothèses ont été envisagées : Suivant la première, il s'agirait d'une simple combinaison physicochimique de la peptone avec la substance médicamenteuse. Selon la deuxième, on admettait une action stimulante de la peptone sur le vague. Nous avons donc été amené, pour essayer de trancher entre ces deux hypothèses, à étudier l'action de la peptone en combinaison avec les parasympathomimétiques sur les organes atropinisés.

Nous exposerons nos recherches dans l'ordre suivant :

1° Modifications apportées par la peptone à l'action de poisons musculaires : ouabaïne, histamine, extrait posthypophysaire;

2° Modifications apportées par la peptone à l'action des poisons parasympathomimétiques et sympathomimétiques;

3° Modifications apportées par les peptones à l'action des poisons parasympathomimétiques après atropinisation.

CHAPITRE PREMIER

MODIFICATIONS APPORTEES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS MUSCULAIRES

Nous nous sommes servi pour cette étude de trois substances médicamenteuses : ouabaïne, extrait posthypophysaire et histamine.

Le plan général de nos expériences a été le suivant. Nous déterminions tout d'abord la dose efficace mais non toxique de la substance à étudier donnant un effet constant; en lavant la préparation après chaque essai, on fait ensuite agir sur l'organe la peptone pendant deux à trois minutes; on lave soigneusement la préparation, puis on applique la même concentration de substance à étudier qu'au début, ou bien on met la préparation en contact avec un mélange de peptone-substance à étudier.

Les expériences seront décrites dans l'ordre des poisons choisis pour nos études. La succession des opérations et les règles de nos essais seront exposées à propos de chaque groupe des poisons différents indiqué plus haut.

Nous avons surtout utilisé dans ces essais la peptone pepsique de viande. Les peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine ont été employées dans quelques cas seulement.

I. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DE L'OUABAÏNE.

Ventricule isolé d'escargot. - - L'action modificatrice des peptones vis-à-vis de l'ouabaïne a été examinée seulement sur le ventricule isolé d'*Helix Pomatia*.

A. Beaune, dans sa thèse (1934), résume ainsi l'action pharmacodynamique de l'ouabaïne sur le cœur d'escargot : resserrement de la systole; augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions ventriculaires. Nos essais avec l'ouabaïne à la concentration variante entre 10^{-4} et 5×10^{-4} suivant la sensibilité des différents cœurs, nous ont donné des résultats identiques.

Dans nos expériences, les cœurs soumis préalablement à l'ac-

tion de l'ouabaïne, puis lavés au Ringer, sont imprégnés ensuite pendant 2 à 3 minutes par une solution de peptone (pepsique ou pancréatique) à 1 p. 200 ou 1 p. 100. On obtient dans ces conditions l'effet habituel de la peptone que nous avons décrit plus haut. On lave alors à nouveau la préparation et on la soumet à l'action de l'ouabaïne à la même concentration qu'au début de l'expérience (toutes les 5 minutes et avec 2 à 3 lavages après chaque essai pour ramener le cœur à son état normal). Après l'imprégnation du cœur par la peptone, l'action de l'ouabaïne est modifiée; on observe une plus grande augmentation du tonus, une diminution plus notable de l'amplitude des contractions qu'avec l'ouabaïne seule, c'est-à-dire avant imprégnation du cœur par la peptone. En un mot, une dose stimulante d'ouabaïne pour le ventricule isolé d'escargot devient toxique quand l'organe a été préalablement soumis à l'action de la peptone.

Cet effet toxique de l'ouabaïne devient encore plus marqué lorsqu'on répète l'action de ce poison. On obtient dans ces conditions une très grande élévation du tonus, la diminution de l'amplitude et même une téτανisation et un arrêt du cœur en systole avec des doses qui sont incapables de provoquer ces effets sur un cœur neuf (fig. n° 7).

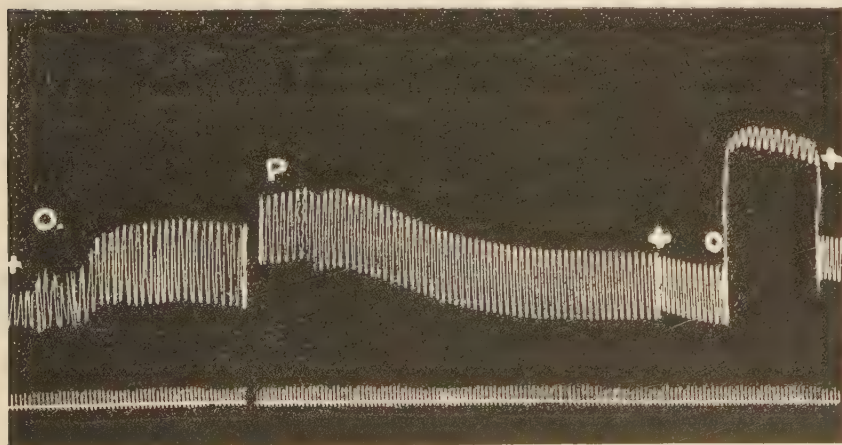


Fig. 7.
VENTRICULE ISOLÉ D'ESCARGOT

Ligne supérieure, tracé cardiaque; ligne inférieure, temps en secondes. En O, on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 1 p. 50.000 d'ouabaïne; en P, on met le cœur en contact avec un liquide de Ringer renfermant 1 p. 100 de peptone; en +, lavage au Ringer.

II. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DE L'HISTAMINE.

L'action modificatrice des peptones sur l'histamine a été étudiée sur deux types de muscles lisses (utérus et intestin).

1° Utérus isolé de cobaye. — On connaît depuis longtemps l'action pharmacodynamique de l'histamine sur l'utérus isolé. Pour des concentrations comprises entre 10^{-5} et 10^{-6} cette action est caractérisée par une contraction brusque du muscle utérin, cédant soit spontanément, soit après lavage au Tyrode.

Sur une corne utérine soumise successivement à l'action de l'histamine puis de la peptone (pepsique ou pancréatique) et lavée, l'application de la dose initiale d'histamine permet d'observer une action renforcée de cette dernière substance. Le renforcement se caractérise par une plus grande contraction qui cède spontanément.

Le mélange de ces deux substances (histamine et peptone aux doses ci-dessus employées) a été utilisé ensuite pour le même utérus. La contraction provoquée par ce mélange est plus grande que la contraction initiale provoquée par l'histamine seule, mais on n'a pas trouvé une très grande potentialisation de l'effet de l'histamine, en d'autres termes, on n'a pas pu réaliser une contraction plus grande encore que la somme des contractions dues à l'histamine et à la peptone (voir fig. n° 8).

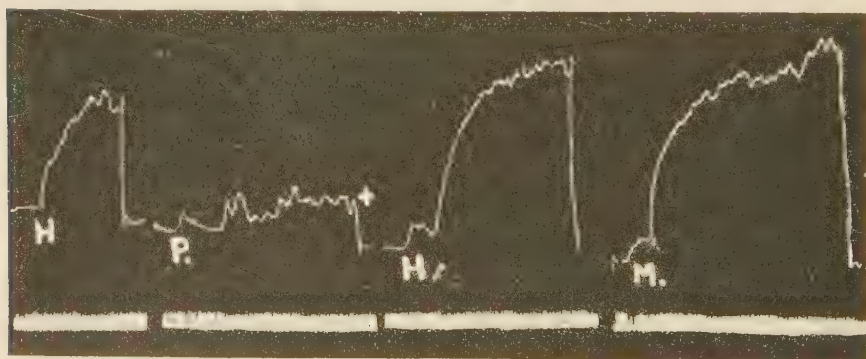


Fig. 8.

UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE

Ligne supérieure, tracé utérin; ligne inférieure, temps en secondes. En H, utérus en contact avec une solution de Tyrode renfermant 5×10^{-6} d'histamine; en P, avec une solution de Tyrode renfermant 1 p. 10.000 de peptone; en M, avec un mélange peptone-histamine; en +, lavage au Tyrode.

Nous donnons à titre d'exemple quelques-uns de nos protocoles expérimentaux.

Cobaye n° 1. — *Histamine* : à 10^{-6} contraction brusque. *Peptone* pepsique de viande à 10^{-4} : même sorte de contraction mais plus

Cobaye n° 2. — *Histamine* : à 10^{-7} toutes les cinq minutes avec (2×10^{-4}) : contraction assez grande mais lente et ne redescend à

Cobaye n° 3. — *Histamine* : 10^{-6} (3 fois) : petite contraction brusque revenant à la normale après lavage. *Peptone* de gélatine, 10^{-4} :

Cobaye n° 1. — *Histamine* : à 10^{-5} contraction brusque, descente également brusque et spontanée, c'est-à-dire sans lavage. *Peptone* pepsique de viande à 10^{-4} : même sorte de contraction mais plus petite. *Histamine*, même dilution et même dose : plus grande contraction. *Mélange* (*Histamine* 0 cc. 1 + *Peptone* 1 cc.) : l'amplitude de la contraction est un peu plus grande que la précédente.

Cobaye n° 2. — *Histamine* : à 10^{-7} , toutes les cinq minutes avec lavage après chaque essai : l'amplitude de la contraction augmente un peu avec chaque nouvel essai. *Peptone pancréatique d'ovalbumine* (2×10^{-4}) : contraction assez grande mais lente et ne redescend à la normale qu'après lavage. *Histamine*, mêmes dilution et dose, cinq minutes après la peptone : contraction un peu plus grande qu'avant la peptone (2).

Cobaye n° 3. — *Histamine* : 10^{-6} (3 fois) : contraction brusque revenant à la normale après lavage. *Peptone* de gélatine, 10^{-4} : même sorte de contraction mais plus petite. *Histamine*, mêmes doses et dilution : contraction plus importante qu'au début. *Mélange* (H. 0 cc. 25 + P. 1 cc.) : contraction encore plus grande qu'avec l'histamine juste après peptone, mais elle n'est pas plus grande que la somme des deux contractions.

2° Intestin isolé de cobaye. — A la concentration de 10^{-6} , l'histamine provoque une contraction brusque de l'intestin avec arrêt complet du péristaltisme.

Après lavage au Tyrode, quand tout est revenu à la normale, sauf le péristaltisme, le même intestin est soumis à l'action de diverses peptones (dilution à 10^{-4}). Celles-ci font réapparaître le péristaltisme intestinal, supprimé par l'histamine et non influencé par le lavage au Tyrode. De plus, elles produisent une faible contraction.

Après lavages prolongés, l'intestin est mis en contact avec une solution d'histamine à la même concentration qu'au début de l'expérience. Contrairement à ce qui se passe sur l'utérus isolé de cobaye, ici l'action de l'histamine n'est pas augmentée par la peptone.

Le mélange extemporané de peptone et histamine aux concentrations précédemment indiquées n'augmente pas l'intensité de la contraction histaminique.

III. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DE L'EXTRAIT POSTHYPOPHYSAIRE.

Utérus isolé de cobaye. — L'action modificatrice des peptones vis-à-vis de cette substance a été examinée seulement sur l'utérus de cobaye vierge.

L'utérus est tout d'abord mis en contact avec une solution d'extrait posthypophysaire. A la concentration de 5 à 10 unités pour 10.000 cc., on constate une contraction utérine plus ou moins brusque. La répétition des essais à la même concentration n'augmente pas l'intensité de cette contraction.

La peptone pepsique de viande à 10^{-1} provoque une contraction peu importante. Après lavage, le contact de l'utérus avec la même dose d'extrait posthypophysaire nous a donné une contraction un peu plus grande qu'au début, mais elle est moins significative que dans le cas de l'histamine.

CONCLUSIONS

Les modifications apportées par la peptone à l'action des poisons sur divers organes préalablement imprégnés par la peptone sont les suivantes :

1° *Ouabaïne.* — L'action toxique de l'ouabaïne sur le cœur d'escargot est considérablement renforcée par la peptone.

2° *Histamine.* — L'action stimulante de l'histamine sur l'utérus de cobaye est nettement accentuée par la peptone. Cette action renforçatrice de la peptone vis-à-vis des effets de l'histamine ne se manifeste pas sur l'intestin de cobaye.

Le mélange histamine-peptone provoque une contraction égale à celle que provoquerait l'action séparée de ces deux substances. En d'autres termes, on observe simplement une addition d'action.

3° *Extrait posthypophysaire.* — L'action ocytotique de cette substance sur l'utérus de cobaye est légèrement augmentée par la peptone.

CHAPITRE II

MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS PARASYMPATHOMIMÉTIQUES. ET SYMPATHOMIMÉTIQUES

Au cours de nos expériences préliminaires, nous avons étudié concurremment à celle des poisons spécifiques ci-dessus énumérés l'action de ce réactif biologique si important qu'est l'acétylcholine. Les premiers résultats ont paru montrer que les peptones déterminaient des modifications importantes de l'action de l'acétylcholine. Nous avons alors poursuivi systématiquement nos essais, d'autant plus que différents auteurs ont déjà constaté l'action renforçatrice des peptones sur ces poisons du vague (1) d'autre part, différents travaux ont montré que des substances se rapprochant plus ou moins des peptones par leurs propriétés colloïdales (lipides, albuminoïdes) sont capables de modifier l'action des poisons du système nerveux autonome (Broun et Beaune)

Nous avons été amené à étudier dans quelle mesure sont modifiés, sous l'influence des peptones, d'une part les effets qu'exerce l'acétylcholine sur le cœur de grenouille et d'escargot ainsi que sur l'intestin de cobaye et de souris, et d'autre part les effets que produit la pilocarpine sur le cœur de grenouille et sur l'intestin de cobaye. Enfin il restait à examiner l'effet d'un antagoniste, c'est-à-dire d'un sympathomimétique, tel que l'adrénaline.

I. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS PARASYMPATHOMIMÉTIQUES.

L'étude des modifications des effets des peptones sur les parasympathomimétiques a porté principalement sur l'acétylcholine. Le travail a été complété par l'étude de la pilocarpine.

§ 1. *Acétylcholine.*

Les essais ont été faits sur 3 organes différents (cœur de grenouille, ventricule d'escargot, intestin de cobaye). Nos expériences sont effectuées de la façon suivante :

1° Cœur isolé de grenouille. — On fait agir sur le cœur de grenouille l'acétylcholine 10^{-6} (2 ou 3 fois), de façon à obtenir une

(1) Cours de pharmacologie (1934), prof. agrégé R. Hazard.

action constante. Après lavage et repos, on les soumet à l'action de la peptone pepsique de viande à 10^{-3} pendant 2 à 3 minutes. Après lavage le cœur est soumis à l'action de l'acétylcholine toutes les 3 minutes comme au début.

Dans ces conditions, l'action dépressive de l'acétylcholine devient beaucoup plus marquée après un seul contact du cœur avec la peptone et elle atteint son maximum 15 à 20 minutes après l'application de la peptone.

Ce renforcement se caractérise par une plus grande et plus prompte diminution de l'amplitude des battements cardiaques et arrêt instantané du cœur en diastole, phénomène qui n'était point réalisable avant l'application de la peptone à la dilution d'acétylcholine utilisée. Il résulte donc de ces expériences que l'imprégnation cardiaque par la peptone sensibilise le cœur à tel point qu'il devient beaucoup plus sensible à l'action dépressive de l'acétylcholine.

2° Ventricule isolé d'escargot. — L'acétylcholine aux dilutions de 2×10^{-5} à 10^{-6} exerce une action dépressive sur le ventricule d'escargot : on observe un abaissement du tonus, un ralentissement du rythme, une diminution de l'amplitude des contractions.

Sur un cœur soumis à l'action de l'acétylcholine puis lavé, la peptone pepsique de viande à la concentration 1 p. 100, 1 p. 200 agit favorablement sur le tonus et augmente l'amplitude. Après lavage on constate qu'une nouvelle application d'acétylcholine est beaucoup plus efficace qu'au début de l'expérience : plus grande diminution de l'amplitude des battements cardiaques avec irrégularité du rythme et arrêt du cœur. Ces phénomènes se produisent avec des dilutions qui, avant l'imprégnation du cœur par la peptone, n'étaient point suffisantes à elles seules pour réaliser des effets d'intensité analogue (fig. n° 9).

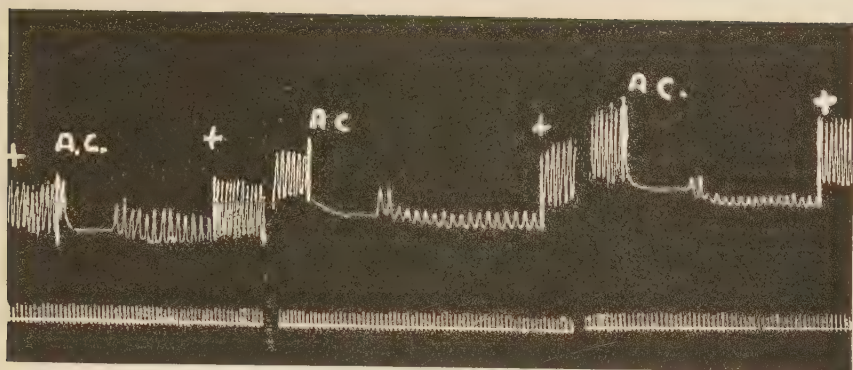


Fig. 9.

VENTRICULE ISOLÉ D'ESCARGOT

Ligne supérieure, tracé cardiaque; ligne inférieure, temps en secondes. En A. C., on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 10^{-6} d'acétylcholine; de gauche à droite, en 1^{er} A. C., action habituelle de l'acétylcholine; en 2^e et 3^e A. C., action de l'acétylcholine 10 et 15 minutes après l'imprégnation du cœur par la peptone 1 p. 200.

3° Intestin isolé de cobaye. — La peptone modifie également l'action de l'acétylcholine sur l'intestin de cobaye. Aux dilutions de 10^{-6} à 10^{-7} l'acétylcholine produit une contraction intestinale nette. Celle-ci est en général plus brusque et passagère suivant la réaction particulière des différents intestins.

La peptone pepsique de viande à la dilution de 10^{-1} produit son effet habituel, c'est-à-dire une contraction tantôt brusque et brève, tantôt lente et tonique avec augmentation du péristaltisme. Après la peptone, l'intestin soumis à nouveau à l'action de l'acétylcholine aux mêmes dilutions toutes les 10 minutes, avec lavages après chaque essai, montre une très grande augmentation de l'activité de l'acétylcholine réalisant ainsi une plus grande contraction intestinale qu'avant l'imprégnation peptonique (voir fig. n° 10). Parfois cette augmentation est faible immédiatement après le premier contact de la peptone. Mais la répétition des essais à l'acétylcholine ou bien un deuxième contact à la peptone déclenche cette action renforçatrice avec une potentialisation des effets. Le péristaltisme intestinal aussi est renforcé.

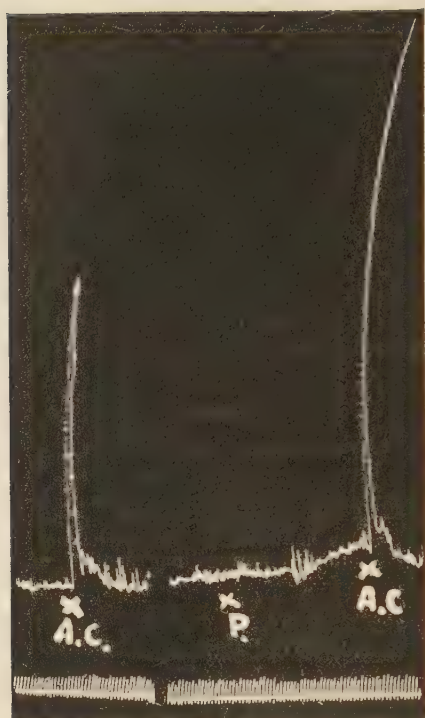


Fig. 10.

INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

Ligne supérieure, tracé de l'intestin; ligne inférieure, temps en secondes. En A. C., on remplace la solution de Tyrode par du Tyrode renfermant 10-7 d'acétylcholine; en P., on remplace la solution de Tyrode par du Tyrode renfermant 1 p. 10.000 de peptone. De gauche à droite, en 1^{re} A. C., action habituelle d'acétylcholine; en 2^e A. C., action de l'acétylcholine après imprégnation de l'intestin par la peptone.

§ 2. *Pilocarpine.*

Après avoir constaté l'action renforçatrice de la peptone vis-à-vis de l'acétylcholine, nous avons cherché à voir si cette action peut également s'exercer sur une autre substance parasymphomimétique, telle que la pilocarpine, de manière à généraliser nos premiers résultats. Nous nous sommes limités à l'expérimentation sur le cœur isolé de grenouille et l'intestin isolé de cobaye.

1° Cœur isolé de grenouille. — Les essais effectués ont montré que la peptone sensibilise légèrement le cœur à l'action de la pilocarpine. Cependant, étant donné que l'action de la pilocarpine n'est pas très facile à mettre en évidence sur le cœur de

grenouille, nous avons cherché à obtenir des résultats plus démonstratifs sur l'intestin isolé.

2° Intestin isolé de cobaye. — L'action de la pilocarpine sur l'intestin isolé du cobaye est bien connue. Une solution de pilocarpine à 10^{-6} par exemple détermine une contraction immédiate qui cède spontanément. Après lavage et application de peptone pepsique de viande 10^{-4} , l'intestin montre une plus grande sensibilité à la dose de pilocarpine, employée au début de l'expérience (voir fig. 11).

Nous donnons ci-dessous le protocole de nos expériences :

1° *Protocole de l'expérience sur l'intestin de cobaye.*

Pilocarpine. 10^{-6} — contraction et relâchement spontanés. Après lavage, *Peptone pepsique de viande* à 10^{-4} = augmentation du tonus, continuation des mouvements péristaltiques en plateau jusqu'au lavage. *Pilocarpine* = contraction beaucoup plus grande qu'au début. *Mélange* (Pilo + Pep.) = contraction un peu plus grande.

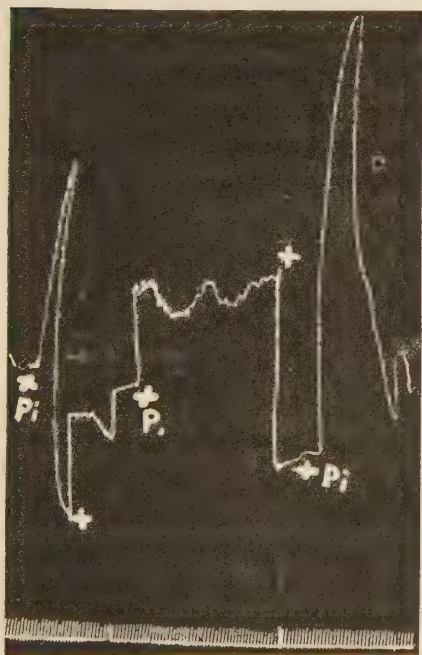


Fig. 11.
INTESTIN ISOLÉ DE COBAYE

Ligne supérieure, tracé de l'intestin; ligne inférieure, temps en secondes. En *Pi*, on remplace la solution de Tyrode par un Tyrode renfermant 10^{-6} de pilocarpine; en *P.*, on remplace la solution de Tyrode par un Tyrode renfermant 1 p. 10.000 de peptone; en +, lavage au Tyrode. De gauche à droite, en 1^{er} *Pi*, action habituelle de la pilocarpine; en 2^e *Pi*, action de la pilocarpine après l'imprégnation de l'intestin par la peptone.

Les peptones pancréatiques renforcent également l'action de l'histamine sur l'utérus isolé de cobaye. Mais le renforcement est moins important que celui obtenu avec la peptone pepsique.

II. --- MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS SYMPATHOMIMÉTIQUES.

Adrénaline.

Nous avons envisagé un sympathomimétique parfait, l'adrénaline, dans ses effets sur l'intestin isolé.

Intestin isolé de cobaye. — L'action inhibitrice de l'adrénaline sur le tonus intestinal est connue. Dans nos expériences, nous avons mis le fragment d'intestin en contact avec l'adrénaline à 5×10^{-6} .

Après le lavage au Tyrode et après contact avec la peptone pepsique ou les peptones pancréatiques à 10^{-4} , le tonus abaissé par l'adrénaline se trouve relevé. D'autre part, le péristaltisme est favorablement influencé par la peptone.

Après lavage au Tyrode de l'intestin ainsi soumis à l'action de la peptone, on met de nouveau l'intestin en contact avec l'adrénaline à la même concentration. On observe un relâchement beaucoup moins important qu'avant la peptone (1), mais l'action inhibitrice de l'adrénaline n'est pas entièrement supprimée. Le mélange peptone-adrénaline aux doses indiquées ci-dessus provoque un relâchement encore moins important.

Les peptones pepsique et pancréatique exercent une action antagoniste à l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin de cobaye.

CONCLUSIONS

L'action modificatrice des peptones vis-à-vis des substances parasympatho et sympathomimétiques peut être résumée de la façon suivante :

1° Les peptones renforcent l'action parasympathomimétique de l'acétylcholine d'une part sur le muscle lisse (intestin de cobaye) et d'autre part sur le muscle cardiaque (cœur d'escargot et de grenouille).

(1) Fröhlich et Pick n'observent pas d'action modificatrice de la peptone sur l'hypertension adrénalinique.

L'imprégnation préalable de ces organes avec une solution de peptone rend le muscle lisse, plus sensible à l'action stimulante de l'acétylcholine et le muscle cardiaque à l'action dépressive de ce même poison;

2° Les peptones renforcent également l'action stimulante de la pilocarpine sur l'intestin de cobaye;

3° Les peptones se comportent comme antagonistes vis-à-vis de l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin de cobaye.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS APORTEES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS PARASYMPATHOMIMETIQUES APRES ATROPINISATION

Les expériences que nous avons décrites ci-dessus mettent nettement en évidence l'influence qu'exercent les peptones sur l'action des poisons parasympathomimétiques déjà étudiés (pilocarpine et acétylcholine).

Pour tenter d'expliquer le mécanisme de cette influence exercée par les peptones, nous avons entrepris une série d'expériences en suivant la même technique sur des organes ou des appareils préalablement atropinisés.

Ci-dessous on trouvera les principes de cette manipulation. Les détails seront séparément exposés avec chaque organe.

Nous avons, en premier lieu, déterminé une action constante et une dose efficace d'une substance parasympathomimétique sur les organes isolés. En les retrouvant à l'état normal nous avons employé une dose suffisante d'atropine pour paralyser complètement le vague. Nous avons ensuite réinjecté notre premier médicament exactement dans les mêmes conditions qu'au début, pour vérifier si l'atropinisation a été assez complète pour que ce poison n'agisse plus. C'est alors que nous nous sommes servi d'une solution de peptone pour pouvoir réaliser une modification quelconque soit à l'atropinisation, soit à la sensibilité des organes vis-à-vis des substances parasympathomimétiques. L'application de la peptone a été suivie par l'emploi à nouveau de la même dose du poison parasympathomimétique du début pour comparer l'effet produit avant et après la peptonisation des organes.

I. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION
DES POISONS PARASYMPATHOMIMÉTIQUES SUR LE SYSTÈME
CARDIOVASCULAIRE APRÈS ATROPINISATION.

Acétylcholine.

Nous avons cherché à mettre en évidence sur le système cardiovasculaire atropinisé, l'action modificatrice qu'exerce la peptone sur les effets d'une substance parasympathomimétique telle que l'acétylcholine, non seulement sur le cœur isolé de grenouille, mais encore sur le cœur *in situ* et sur la pression artérielle du chien.

1. Cœur isolé de grenouille. — Nous avons d'abord déterminé l'ordre des doses efficaces d'acétylcholine sur le cœur de grenouille, celles-ci varient entre des concentrations de 10^{-7} à 10^{-6} , suivant la réactivité de l'organe, mais c'est toujours la dilution dont l'efficacité a été ainsi constatée pour un organe donné, qui a été employée pendant toute la durée d'une même expérience. Chaque application était suivie par deux lavages au Ringer qui suffisaient pour ramener le cœur à la normale.

Dans ces conditions, l'action de l'acétylcholine a toujours été nette et rapide, caractérisée par un arrêt presque instantané du cœur en diastole et un retour assez rapide à la normale après lavage.

Le cœur était ensuite soumis à l'action de l'atropine au 10^{-5} pendant 2 à 3 minutes. A cette dose l'atropine renforce l'amplitude cardiaque qui revient à la normale 1 à 2 minutes après lavage au Ringer.

Après avoir atropinisé le cœur dans les conditions décrites ci-dessus, l'acétylcholine (dilution 10^{-7} et 10^{-6}) nous a donné deux résultats différents.

Sur une première série de cœurs, l'acétylcholine est restée entièrement inactive et de nombreux essais avec ce poison n'ont produit aucun effet. Sur de tels cœurs rendus pratiquement insensibles à l'action de l'acétylcholine par l'atropine, on peut faire réapparaître l'action parasympathomimétique de l'acétylcholine en les soumettant à l'action de la peptone pepsique de viande aux dilutions comprises entre 1 p. 200 et 1 p. 1.000.

L'action parasymphathomimétique muscarinique est même quelquefois plus intense qu'au début.

La deuxième série de résultats a été la suivante :

Les expériences conduites exactement dans les mêmes conditions que les précédentes et aux mêmes doses de médicaments, nous ont montré que l'atropinisation, soi-disant complète, ne supprime pas indéfiniment l'action parasymphathomimétique de l'acétylcholine. Après trois ou quatre applications d'acétylcholine sans effets sur le cœur, on observe la réapparition progressive de l'action muscarinique de l'acétylcholine qui n'atteint cependant jamais son intensité initiale (voir fig. 12). Le traitement de tels cœurs par une solution de peptone pepsique de viande favorise nettement la réapparition de l'action muscarinique de l'acétylcholine, avec son intensité primitive.

Le résultat de cette deuxième série d'expériences soulève une question importante : la réapparition de l'action de l'acétylcholine sur les cœurs atropinisés et traités par la peptone est-elle due à la seule influence de la peptone ou bien aux conditions de l'expérience? En particulier le lavage au Ringer peut-il jouer un rôle en éliminant l'atropine fixée par le cœur? Pour trancher la question, nous avons suivi une technique particulière que nous allons exposer.

Sur une série de cœurs nous avons étudié l'action des substances en fonction de temps : acétylcholine 10^{-7} par exemple 2 fois toutes les 3 minutes, en effectuant 2 lavages après chaque essai. On fait agir ensuite l'atropine 10^{-5} pendant 3 minutes. On lave, puis on utilise à nouveau l'acétylcholine toutes les 3 minutes, tout en lavant deux fois après chaque application du toxique.

Nous avons ainsi essayé de déterminer comment l'acétylcholine agit après une atropinisation complète du cœur quand on répète les application d'acétylcholine pendant un temps déterminé. D'une façon générale on peut classer les résultats obtenus en deux séries : a) dans une première série, l'intensité initiale de l'action de l'acétylcholine ne peut pas être retrouvée quel que soit le nombre des applications d'acétylcholine et la durée de l'expérience; b) dans une deuxième série, l'action parasymphathomimétique

mimétique réapparaît mais ne reprend son intensité initiale qu'après un certain temps.

Nous avons ensuite réatropinisé les deux séries de cœurs, mais au lieu de les soumettre immédiatement à l'action de l'acétylcholine, nous les avons traitées par la solution de peptone à 1 p. 1.000 pendant un temps équivalent au traitement par l'atropine. Après lavages, les essais à l'acétylcholine ont été répétés dans les mêmes conditions que précédemment.

Les résultats obtenus ont démontré que la peptone possède la propriété de sensibiliser le cœur à l'action parasymphomimétique de l'acétylcholine. Dans le premier cas, une application unique de la solution de peptone a pu sensibiliser le cœur de telle sorte que l'action acétylcholinique de début réapparaît immédiatement après traitement par la peptone.

Dans la deuxième série d'expériences, la peptone a accéléré la réapparition de l'action vagomimétique de l'acétylcholine (voir fig. 13).

Devant cette action modificatrice de la peptone sur l'action de l'atropine, nous nous sommes demandé s'il y avait une action défixatrice ou neutralisante de la peptone vis-à-vis de l'atropine. Pour chercher à vérifier cette hypothèse, nous avons employé un mélange de ces deux produits (peptone 10^{-3} atropine 10^{-5} en parties égales de la façon suivante :

Après avoir laissé les cœurs reposer pendant un temps nécessaire pour qu'ils retrouvent leur sensibilité initiale à l'acétylcholine, nous les avons soumis à l'action du mélange pendant 3 minutes. Après lavage et 3 minutes de repos ont été soumis à l'action de l'acétylcholine toutes les 3 minutes avec 2 lavages après chaque essai. Dans ces conditions, les cœurs réagirent encore plus promptement à l'acétylcholine que dans les cas précédents (voir fig. 13).

Nous donnons ci-après le protocole de deux de nos expériences :

Cœur n° 1.

Acétylcholine. — 10^{-7} deux fois toutes les 3 minutes avec deux lavages dans intervalle : arrêt du cœur en diastole, retour à la normale rapide et après deux lavages.

Atropine 10^{-5} après *acétylcholine*. — Une seule fois, contact pendant 3 minutes : légère augmentation de l'amplitude ventriculaire, renforcement du cœur.

Acétylcholine après *atropine*. — Toutes les 3 minutes avec deux lavages : pas d'action pendant deux applications, c'est-à-dire 6 minutes; commence peu à peu, mais jamais nette, même après 15 minutes.

Peptone pepsique de viande 10^{-3} après *deuxième atropine*. — Contact pendant 3 minutes : diminution passagère de l'amplitude ventriculaire suivie immédiatement par l'amplitude 2 fois plus grande.

Acétylcholine après *peptone*. — Mêmes dilutions, mêmes règles, toutes les 3 minutes : action acétylcholinique commence immédiatement mais l'action moins nette pendant 6 minutes, netteté de début après 12 minutes.

Mélange de peptone et d'atropine. — Parties égales; dilutions : *peptone* 10^{-3} , *atropine* 10^{-5} . Contact pendant 3 minutes.

Acétylcholine après *mélange*. — Toutes les 3 minutes avec deux lavages : action initiale revient après 6 minutes seulement.

Cœur n° 2.

Acétylcholine 10^{-7} . — Deux fois. Mêmes règles, mêmes résultats.

Atropine 5×10^{-5} après *acétylcholine*. — Même résultat qu'au cas premier.

Acétylcholine après *atropine*. — Pas d'action pendant 9 minutes. Action légère pendant 12 minutes, action bien nette après 21 minutes.

Peptone 10^{-3} après *deuxième atropine*. — Mêmes durées et même résultat.

Acétylcholine après *peptone*. — Action acétylcholinique commence immédiatement; moins nette pendant 6 minutes, bien nette après 12 minutes.

Acétylcholine après *mélange de peptone-atropine*. — Intensité initiale de l'acétylcholine revenue après 9 minutes seulement. à la dose de 0 g. 12 par kilog d'animal injecté dans la veine saphène parois ventriculaires et auriculaires deux ériges reliés à deux maintenant 100 cc. de solution de Tyrode oxygénée et placé dans un

Acétylcholine après *peptone*. — Mêmes dilutions, mêmes règles, toutes les 3 minutes : action acétylcholinique commence immédiatement mais l'action moins nette pendant 6 minutes, netteté de début après 12 minutes.

Mélange de peptone et d'atropine. — Parties égales; dilutions : *peptone* 10^{-3} *atropine* 10^{-4} . Contact pendant 3 minutes.

Acétylcholine après *mélange*. — Toutes les 3 minutes avec deux lavages : action initiale revient après 6 minutes seulement.

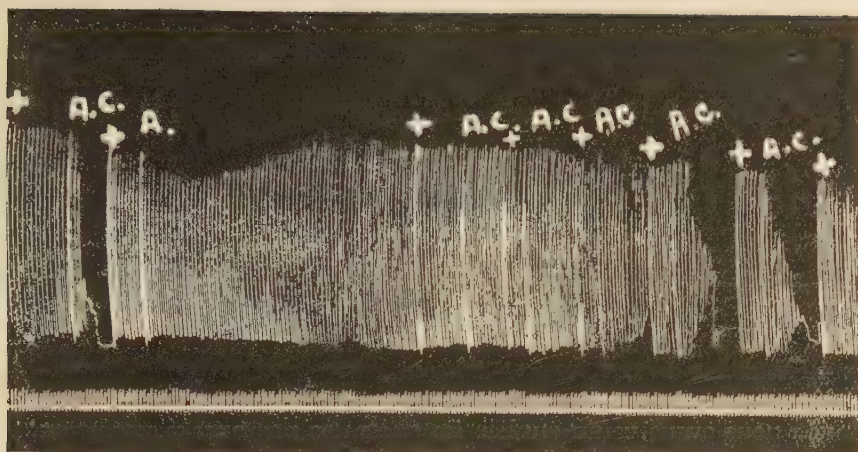


Fig. 12.

CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE

Ligne supérieure, tracé cardiaque; ligne inférieure, temps en secondes. En A. C., on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 10-7 d'acétylcholine; en A., on remplace le liquide Ringer par un Ringer renfermant 10-5 d'atropine; en +, lavage au Ringer. A. C. au début du tracé montre l'action habituelle de l'acétylcholine.

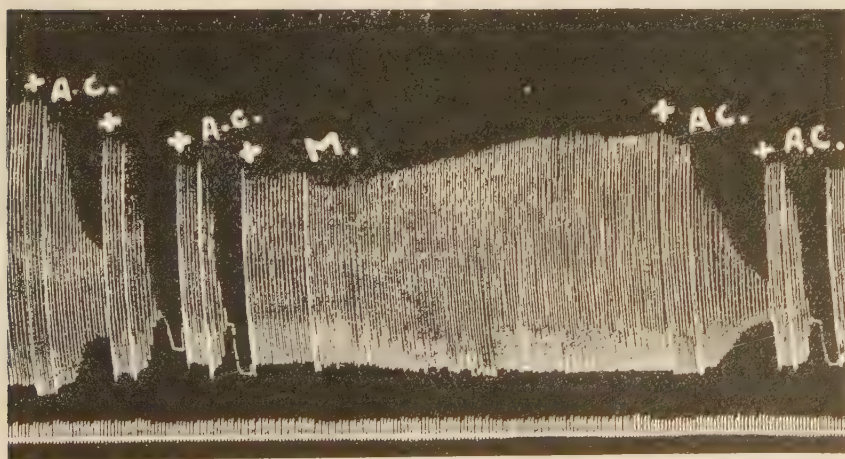


Fig. 13.

Même cœur réatropinisé et soumis ensuite à l'action de la peptone à 1 p. 1,000. Ligne supérieure, tracé cardiaque; ligne inférieure, temps en secondes. En A. C., action de la même concentration de l'acétylcholine; en M., cœur soumis à l'action d'un mélange atropine-peptone aux concentrations indiquées dans le tracé n° 12; en +, lavage au Ringer.

N.B. Concommément à nos expériences avec la peptone pepsique de viande nous avons voulu étudier les effets des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. Les résultats obtenus ont été sensiblement identiques à ceux des essais effectués avec la peptone de viande. Pour les mêmes dilutions, la peptone pancréatique d'ovalbumine agit un peu moins bien sur le cœur isolé de grenouille. Le renforcement ou la dépression produite par cette substance suivant la dose faible ou forte de la dilution est également moins importante. D'autre part, elle fait réapparaître moins efficacement l'action muscarinique de l'acetyl choline après atropinisation du cœur tout en demandant le temps pendant lequel l'acetyl choline est inefficace. La peptone de gélatine est encore moins efficace que la peptone pancréatique d'ovalbumine en ce qui concerne l'action modificatrice vis-à-vis d'action parasympathomimétique de l'acetyl choline.

2. Cœur *in situ* et pression artérielle chez le chien. — Les résultats obtenus sur les organes isolés concernant l'action modificatrice des différentes peptones vis-à-vis des poisons parasymphomimétiques après atropinisation du vague, nous ont amené à compléter cette étude par quelques expériences des organes *in situ*. Celles-ci nous permettent d'étudier la question d'une façon plus complète parce que les animaux vivants nous fournissent des moyens plus intéressants pour paralyser ou exciter le vague et le S. N. A. et ainsi réaliser une action à la fois sur le cœur et sur la pression artérielle. Un point important également est la modification humorale provoquée par les substances médicamenteuses — décharge d'adrénaline par exemple — à l'excitation électrique du vague après atropinisation de ce système. La modification apportée au taux de cette décharge nous fournit un moyen de plus pour mesurer les résultats, car la décharge d'adrénaline est en même temps intimement liée à la pression artérielle.

Nos expériences ont été conduites de la façon suivante :

Sur le chien anesthésié on excite le vague 2 à 3 fois à l'aide du chariot de Dubois Raymond pendant 10 secondes environ, les excitations étant espacées par un intervalle d'un quart d'heure. Vingt minutes après la dernière excitation on pratique à un quart d'heure d'intervalle deux injections de 0 mmgr. 25 d'acétylcholine par kilogramme d'animal (voir fig. 14). L'animal est ensuite atropinisé de telle sorte que l'excitation du vague et l'injection d'acétylcholine pratiquées dans les conditions identiques à celles indiquées ci-dessus soient inefficaces. On injecte alors à l'animal 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de peptone pepsique de viande par kilogramme de chien. On excite alors à nouveau le vague de l'animal et on injecte également l'acétylcholine aux mêmes doses que précédemment, chaque essai étant séparé du précédent par un intervalle de 15 à 20 minutes environ.

Voici le protocole de nos expériences avec la peptone pepsique de viande :

Chien	8 kg 5								
	P.A., 5 cmHg								
Exc. Vag.	O=arrêt → gde oscil.				O=bcp+touchée			O	pas de
2: 10 sec	→ puis revenue →	Acet. chol			que venric.	→	Atrop.	V	modifi-
2 fois	à la normale	0mg25 p. kg			fibrillation		1 mg.	P.A.	cations
	V=ralentissement	2 f.			V=ralentissement				
	P.A.=chute → remonte				+gde amplit				
	→ descend				P.A.=chûte, norma-				
	→ remonte				le, après lgt				

Exc. Vag. 3; 10"	$\begin{array}{l} O = \left\{ \begin{array}{l} + \text{gde ampl.} \\ + \text{gde} \end{array} \right. \\ V = \left\{ \begin{array}{l} + \text{gde} \\ + \text{gde} \end{array} \right. \\ P.A. = \text{d'abord monte} \\ \text{au-dessus norm.} \\ \text{puis redescend} \end{array}$	$\xrightarrow[\text{à nouveau}]{\text{Atropine } 1 \text{ mg}}$	pas d'action $\rightarrow$	Exc. Vag.	même effet..
Acet. chol m dose	$\begin{array}{l} O = \left\{ \begin{array}{l} + \text{ampl.} \\ + \text{gde} \end{array} \right. \\ V = \left\{ \begin{array}{l} + \text{ampl.} \\ + \text{gde} \end{array} \right. \\ P.A. = \text{monte tj} \\ \text{au-dessus} \\ \text{normale} \end{array}$	$\xrightarrow[\text{(ug. 100)}]{\text{Peptone}}$	$\begin{array}{l} O = \text{ampl. + gde} \\ V = \text{sans act.} \\ P.A. = \text{huile nette} \rightarrow \\ \text{monte lentement} \end{array}$	Acet. chol. Z l.	$\begin{array}{l} O = \text{ampl. dim.} \\ V = \text{aucune oc-} \\ \text{tion} \\ P.A. = \text{faible} \\ \text{chute} \end{array}$

Les résultats de ces expériences nous montrent qu'après atropinisation l'excitation du vague est inefficace, de même que l'injection d'acétylcholine. Très rarement on constate sous l'action de ce poison un abaissement insignifiant et passager de l'amplitude auriculaire. Assez fréquemment même on observe une inversion de l'action de l'acétylcholine (action nicotinique de l'acétylcholine) et, de même, l'excitation du vague provoque une élévation au lieu d'une chute de la pression carotidienne, une hypertension due à une décharge d'adrénaline (voir fig. 15).

On injecte à ce moment à l'animal 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kilogramme de peptone pepsique de viande à une solution à 10 p. 100. La peptone, comme nous savons déjà, exerce une action stimulante sur le cœur en même temps qu'elle abaisse la P. A. Après administration de peptone, l'excitation du vague, chez le chien atropinisé dans les conditions précédemment décrites, redevient efficace, moins cependant qu'avant l'atropinisation. De même, après traitement par la peptone, le cœur et les vaisseaux sont redevenus à nouveau sensibles à l'action de l'acétylcholine (voir fig. 16), mais cette sensibilité est moindre qu'initialement, car l'effet observé est moins marqué (1).

CONCLUSIONS

1° Sur le cœur isolé de grenouille et atropinisé, les peptones font réapparaître l'action parasymphomimétique de l'acétylcholine qui, chez le témoin, est supprimée définitivement;

2° Sur le cœur *in situ* et sur la pression carotidienne du chien, les peptones exercent un effet semblable, mais cependant moins intense.

(1) Qualitativement les peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine montrent une action modificatrice assez semblable à celle de la peptone pepsique de viande. Ces deux substances à la dose de 10 à 15 cg. par kilogramme d'animal opposent partiellement l'action parasympholytique de l'atropine, mais la réapparition de l'action parasymphomimétique de l'acétylcholine est moins parfaite que celle obtenue avec la peptone pepsique de viande.

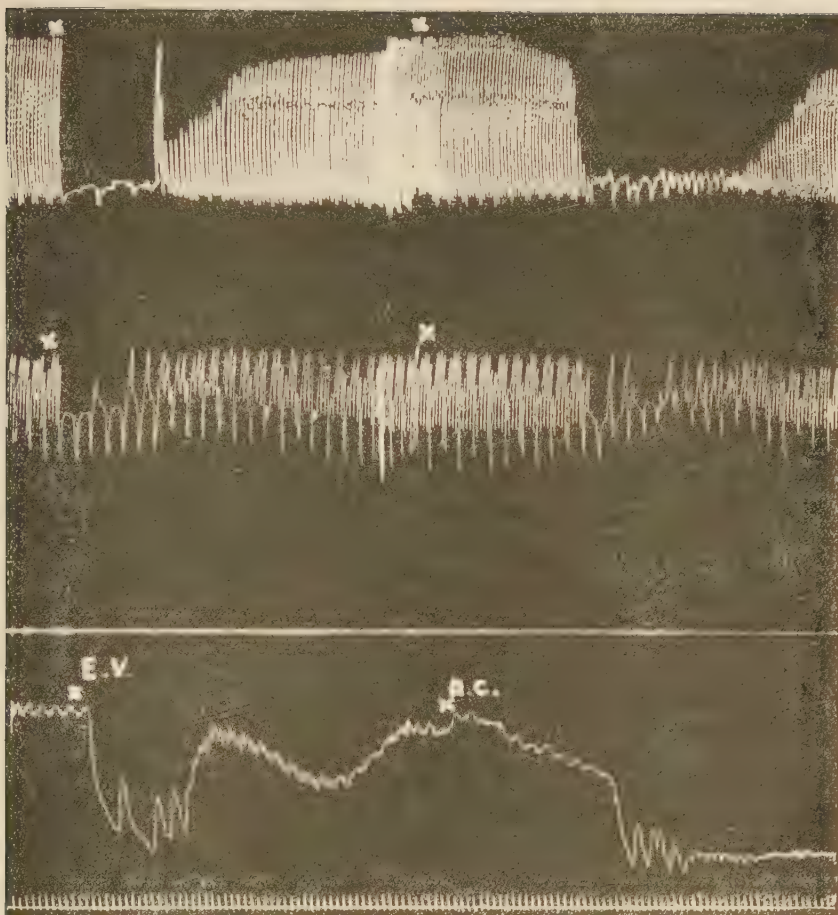


Fig. 14.

COEUR « IN SITU » ET PRESSION ARTÉRIELLE DE CHIEN

De haut en bas, ligne 1, tracé auriculaire; ligne 2, tracé ventriculaire; ligne 3, pression carotidienne; ligne 4, temps en secondes.

En E. V., excitation du Vague par le Chariot de Raymond Dubois (10''); en A. C., injc. I. V. de l'acétylcholine 0 mg 25 par kg d'animal.

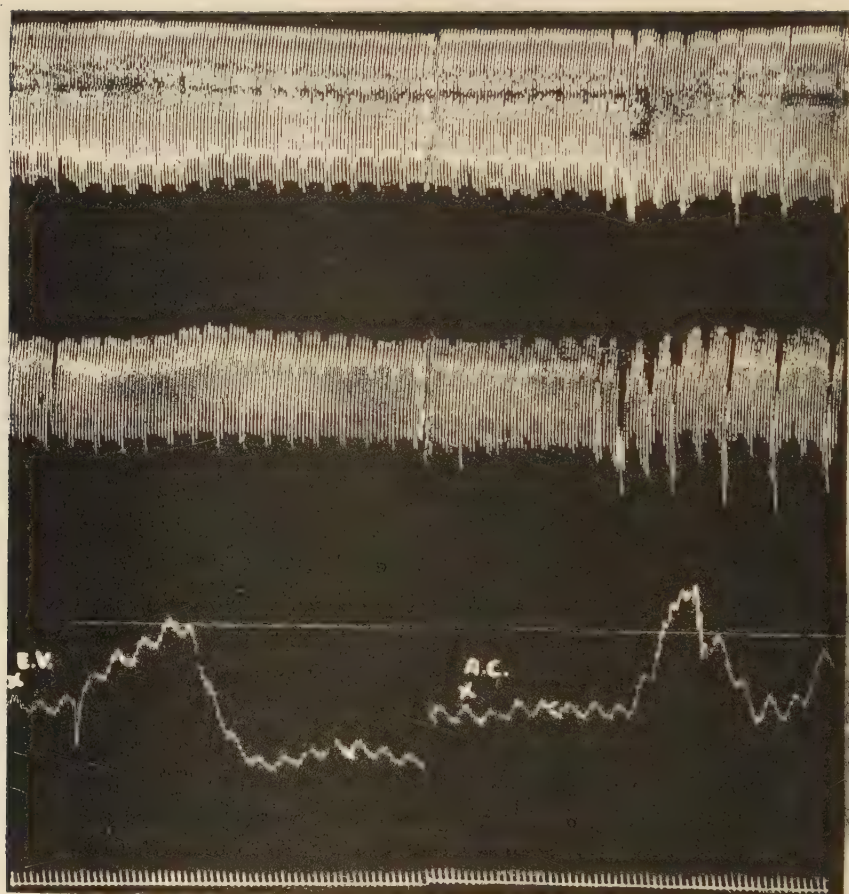


Fig. 15.

Même chien atropinisé avec 0 mg 10 d'atropine par kg d'animal.

En E. V., excitation du Vague; en A. C., inj. I. V. d'acétylcholine dans les mêmes conditions.

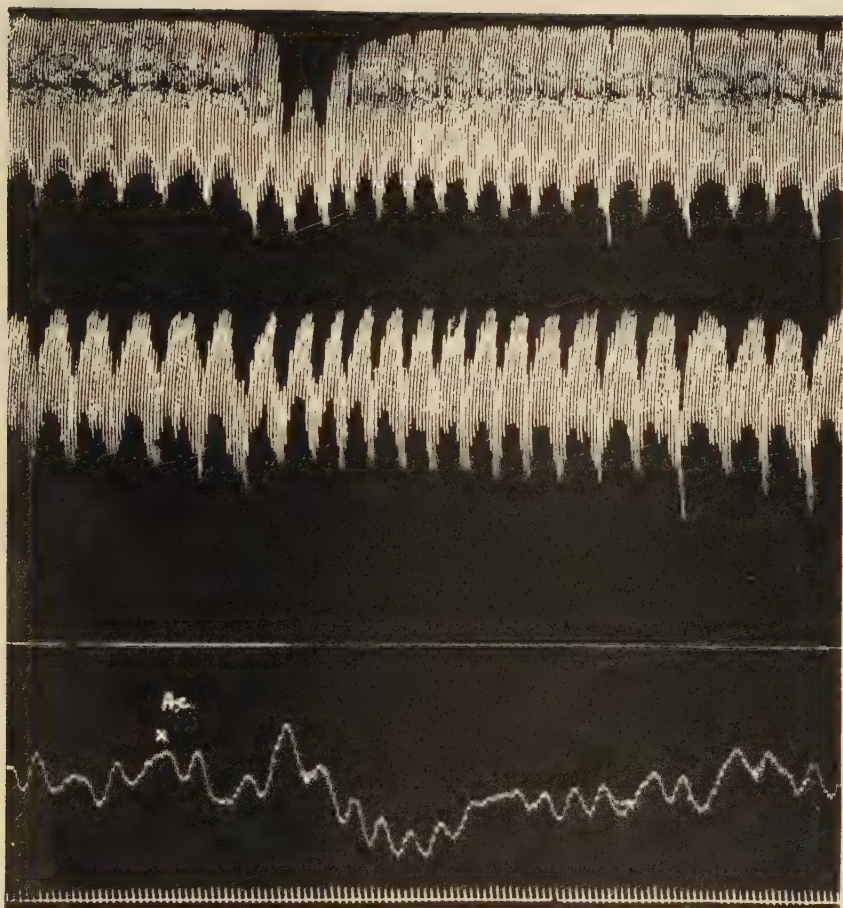


Fig. 16.

Même chien soumis à l'action de la peptone 0 g 10 par kg d'animal.
En A. C., inj. I. V. d'acétylcholine à la dose de 0 mg 25 par kg d'animal.

II. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS PARASYMPATHOMIMÉTIQUES SUR LES MUSCLES LISSES APRÈS ATROPINISATION.

Après avoir constaté l'action modificatrice des trois peptones envisagés vis-à-vis des effets de l'atropinisation sur le système cardiovasculaire, il nous est devenu nécessaire de généraliser cette étude sur un autre appareil également innervé par le *vagus*, mais qui est constitué par des muscles lisses. Nous avons donc choisi l'intestin isolé de cobaye et de souris pour ce but. Etant donné que ces organes sont également sensibles à l'action de la pilocarpine et de l'acétylcholine, ces deux poisons parasympathomimétiques seront étudiés ici au lieu de l'acétylcholine seule comme c'était le cas pour le système cardiovasculaire.

Dans toutes les expériences dont nous allons donner les résultats ci-après, nous avons réalisé nos essais de la façon suivante.

On détermine tout d'abord, par quelques essais préliminaires (deux à trois en général suffisent) la dose de substances parasympathomimétiques avec laquelle l'intestin donne une réponse constante. Cette dose déterminée, on met en contact la préparation pendant 8 à 10 minutes avec une solution d'atropine de titre convenable. On lave et après quelques minutes on fait agir à nouveau sur l'intestin la même dose de poison parasympathomimétique que précédemment; on constate, alors, que l'action parasympathomimétique de ce poison ne se produit pas. On lave alors la préparation puis on la met en contact pendant 8 à 10 minutes (temps égal au temps d'atropinisation) avec une solution de peptone. On lave encore et on essaye à nouveau l'action de la substance parasympathomimétique.

On trouvera ci-après les résultats et les protocoles de nos expériences, les unes sur l'intestin de cobaye (pilocarpine ainsi qu'avec l'acétylcholine), les autres sur l'intestin de souris avec l'acétylcholine.

A. *Pilocarpine.*

Intestin isolé de cobaye. — Pilocarpine à 5×10^{-6} produit une concentration brusque et brève, qui cède spontanément sans aucune influence du lavage.

d'atropine 4×10^{-5} et on constate qu'il y a abaissement du tonus

Après lavage et repos, on met en contact avec une solution et suppression totale des mouvements péristaltiques. Les effets de l'atropinisation sont complets, car les essais subséquents avec la pilocarpine, aux mêmes doses et aux mêmes dilutions, restent entièrement inefficaces. On plonge l'intestin dans une solution de peptone pepsique de viande à 10^{-4} , et l'on observe une augmentation du tonus disparaissant après lavage et repos. Après cette action de la peptone, la pilocarpine produit de nouveau ses effets parasympathomimétiques mais moins marqués cependant qu'avant l'atropinisation.

Ainsi l'application de la peptone sur un intestin atropinisé permet de faire réapparaître l'action parasympathomimétique de la pilocarpine que l'atropine avait supprimée. Toutefois l'action pilocarpinique est atténuée.

2. *Acetylcholine.*

1° Intestin isolé du Cobaye : Le résultat obtenu avec cette substance est encore plus démonstratif. Une solution d'acétylcholine à 5×10^{-6} produit une contraction analogue à celle réalisée par la pilocarpine. On met l'intestin en contact avec une solution d'atropine, puis, après avoir constaté que la pilocarpine est sans effet, on plonge l'intestin dans une solution de peptone pepsique de viande. Dans ces conditions, l'intestin est redevenu à peu près aussi sensible à l'action de l'acétylcholine qu'au début de l'expérience, c'est-à-dire avant l'emploi de l'atropine.

2° Intestin de souris : sur l'intestin de souris nos essais ont été faits avec l'acétylcholine. On opère comme pour l'intestin de cobaye, mise en contact avec la solution d'acétylcholine, puis après lavage avec les solutions d'atropine, puis de peptone. On constate alors qu'après une atropinisation suffisante pour que l'acétylcholine qu'au début de l'expérience, c'est-à-dire avant modifie la réactivité de l'intestin de souris de telle sorte que les applications de la dose de l'acétylcholine appliquée au début produit une contraction intestinale aussi grande qu'avant l'atropinisation de l'intestin (voir fig. 17).

Protocole de l'expérience sur l'intestin de souris. — Acétyl-

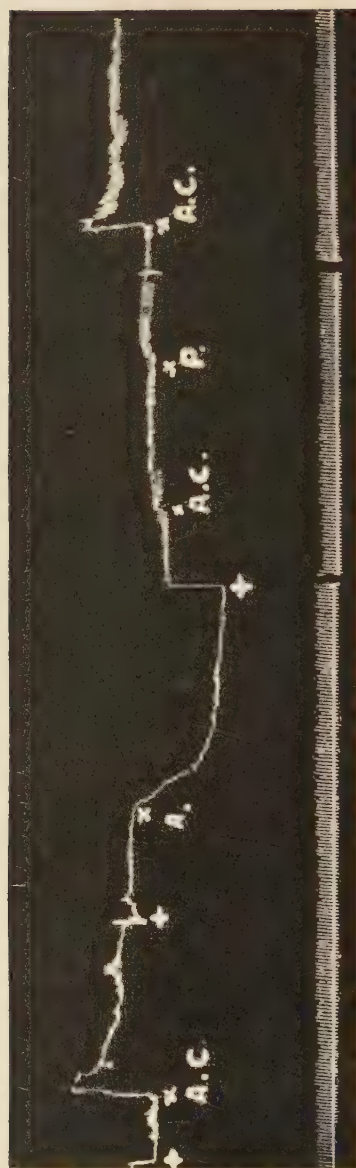


Fig. 17.

INTESTIN ISOLÉ DE SOURIS

Ligne supérieure, tracé de l'intestin; ligne inférieure, temps en secondes. En A. C., on remplace la solution de Tyrode par un Tyrode renfermant 5×10^{-7} d'acétylcholine; en A, par un Tyrode renfermant 10^{-6} d'atropine et en P, par un Tyrode renfermant 1 p. 10.000 de peptone; en +, lavage au Tyrode.

choline à 5×10^{-6} , petite contraction brusque qui se relâche lentement avec bon péristaltisme, après lavage atteinte du niveau normal difficilement. — *Atropine* 10^{-6} , relâchement intestinal avec abaissement du tonus, ne remonte qu'après lavage. *Acétylcholine* — mêmes doses et dilutions en plusieurs reprises — aucune action appréciable. *Peptone pepsique de viande* à 10^{-4} légère augmentation de tonus, bon péristaltisme. Après lavage, *Acétylcholine* à nouveau — mêmes dilutions et doses comme toujours — contraction exactement comme au début, c'est-à-dire avant atropinisation, la même tendance lente pour s'abaisser, amplitude des péristaltismes plus grande qu'au commencement.

CONCLUSIONS

1° Sur l'intestin de cobaye les peptones font réapparaître partiellement l'action parasympathomimétique de la pilocarpine supprimée par l'administration préalable de l'atropine;

2° Sur l'intestion isolé du cobaye et de la souris, les peptones font réapparaître d'une façon complète l'action parasympathomimétique de l'acétylcholine.

CONCLUSIONS GENERALES

Sur les appareils innervés par le parasympathique les peptones exercent une action qui se rapproche de celle des poisons parasympathomimétiques et font réapparaître cette action après que celle-ci est supprimée par l'atropine.

(1) Les diverses actions modificatrices des peptones vis-à-vis de la pilocarpine et de l'acétyl choline après atropinisation de l'intestin de cobaye et de souris sont plus marquées dans la peptone pepsique de viande que dans les peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine. Les dernières deux peptones présentent une activité qualitativement identique mais quantitativement inférieure à celle de la première.

(2) L'essai pharmacologique des peptones sur l'intestin de souris a été effectué dans les mêmes conditions que sur l'intestin de cobaye. L'intestin de souris est très sensible à l'action de la peptone, en ce qui concerne l'augmentation du péristaltisme. Mais la modification de tonus est cependant moins importante ici que sur l'intestin de cobaye.

1° Sur le cœur isolé de grenouille les peptones exercent deux actions différentes suivant la concentration employée : action dépressive aux concentrations comprises entre 1 p. 50 et 1 p. 200. action stimulante aux dilutions plus faibles.

Sur les cœurs préalablement atropinisés les peptones entraînent l'action parasympatholytique de l'atropine de la façon suivante, réapparition de l'action acétylcholinique quand l'atropinisation du cœur est parfaite, retour de cette action beaucoup plus rapide quand l'action inhibitrice de l'atropine n'est pas définitive. Le mélange d'atropine et de peptone diminue plus considérablement encore l'intensité de l'action parasympatholytique de l'atropine.

2° Sur le cœur *in situ* et la pression artérielle chez le chien, les peptones aux doses comprises entre 0.10 et 0.20 par kilogramme d'animal produisent une action stimulante sur l'amplitude de contraction de l'oreillette et du ventricule et une chute de la pression artérielle.

D'autre part, elles font réapparaître l'action parasympathomimétique de l'acétylcholine, supprimée par l'atropine. Cependant, la réapparition des effets acétylcholiniques chez le chien atropinisé et ensuite soumis à l'action de la peptone n'est que partielle, tandis qu'elle est intégrale dans le cas des organes isolés.

3° Sur l'intestin isolé de cobaye et de souris les peptones à la concentration de 10^{-1} produisent un accroissement du tonus et du péristaltisme. Sur les mêmes organes préalablement atropinisés et ensuite soumis à l'action de la peptone, on retrouve l'action parasympathomimétique de la pilocarpine ou de l'acétylcholine. La réapparition de cette action est complète dans le cas de l'acétylcholine, alors qu'elle n'est que partielle dans le cas de la pilocarpine.

4° Ces effets modificateurs de la peptone que nous venons d'énumérer sont plus parfaitement réalisables avec la peptone pépsique qu'avec la peptone pancréatique. Cette dernière présente une activité semblable mais quantitativement inférieure.

QUATRIÈME PARTIE

Etude de l'action des peptones sur l'excitabilité du pied d'escargot et recherche d'histamine dans les peptones

Les résultats que nous avons obtenus avec les diverses peptones, utilisées dans nos essais, nous ont montré qu'elles possèdent une action stimulante, d'une part sur les muscles lisses que nous avons étudiés, d'autre part sur le muscle cardiaque. De plus, les peptones exercent une action renforçatrice sur l'activité d'un certain nombre de poisons agissant électivement sur ces organes, soit directement sur les fibres lisses de ces organes, soit par l'intermédiaire du vague et des éléments innervés par lui.

Pour décider entre ces deux hypothèses, nous avons effectué l'étude chronaximétrique des peptones sur un muscle lisse tel que le pied d'escargot. Cette étude a montré que la peptone diminue la chronaxie de cet organe. D'autre part, étant donné que certains auteurs (Abel, Hanke, Meyer, Pick, Von Knafft) considèrent que diverses actions pharmacodynamiques des peptones peuvent être dues à l'histamine qui peut exister dans certains échantillons commerciaux, il nous a semblé nécessaire, dans une étude ultérieure, d'effectuer la recherche de cet amino-acide dans les peptones. Ces deux études vont faire l'objet de deux chapitres que nous allons exposer dans les pages qui suivent et qui constitueront la quatrième partie de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE DE L'ACTION DES PEPTONES SUR LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT

Dans cette étude nous avons suivi très exactement la technique opératoire aujourd'hui classique du Professeur Lapicque et que nous résumons brièvement dans les lignes suivantes.

1° *Technique.* — On utilise plusieurs petites cuves de paraffine contenant du liquide de Ringer dilué au tiers et on plonge dans chacune d'elle un pied de l'escargot et on attend jusqu'à écoulement parfait ce qui est une condition nécessaire pour observer les plus petites contractions provoquées au moment de l'expérience.

4 à 5 accumulateurs nous ont permis de travailler avec un minimum de 16 volts. Nous avons toujours opéré avec la fiche de shunt de 10.000 ohm enlevée.

La préparation une fois bien étalée, nous avons commencé notre exploration. Les interrupteurs, attachés un à chaque cuve, nous ont permis d'étudier chaque pied séparément.

Nous avons d'abord déterminé la rhéobase et ensuite la chronaxie de chaque préparation. Après chaque essai, nous avons laissé reposer la préparation pendant 15 à 20 minutes tout au plus.

Nous avons répété l'expérience 3 à 4 fois pour chaque préparation, afin de vérifier la stabilité de la rhéobase et de la chronaxie. Quand mes déterminations, ainsi effectuées, se montraient stables pour une préparation donnée, nous la soumettions à l'action de concentrations différentes de peptones.

La solution de la substance à étudier est effectuée dans du liquide de Ringer, dilué au tiers. Le contact avec la solution de peptone est maintenu de 15 à 20 minutes. Après ce traitement, on effectue une nouvelle détermination de la rhéobase et de la chronaxie. Les essais à la peptone sont répétés toutes les 15 minutes jusqu'à ce qu'une série de mesures concordantes montre que les paramètres.

Enfin, à la fin de chaque expérience, nous avons lavé les préparations dans le Ringer pendant longtemps et à plusieurs reprises, pour voir si l'action de peptone sur la chronaxie du pied d'escargot est passagère ou prolongée, réversible ou irréversible.

2° *Essais effectués.* — Nous donnerons ci-dessous le protocole de nos expériences qui ont été réalisées soit avec la peptone pepsique de viande, soit avec la peptone pancréatique, soit enfin avec la peptone de gélatine.

A. Peptone pepsique de viande. — Cinq concentrations différentes de cette substance ont été étudiées dans nos essais : 1 p. 100, 1 p. 250, 1 p. 300, 1 p. 500 et 1 p. 1.000. Nous indiquons dans le tableau suivant les variations moyennes de la chronaxie du pied d'escargot sous l'action de peptone pepsique de viande à diverses concentrations (tableau I). La courbe exprimant la baisse de chronaxie en fonction des doses est représentée dans la figure ci-contre (fig. 18).

TABLEAU I

Action de la peptome pepsique de viande sur la rhéobase et la chronaxie du pied d'escargot.
(Moyennes de divers essais)

Concentration de la solution de peptone	Pourcentage de la diminution de rhéobase	Pourcentage de la diminution de chronaxie
1 p. 100	50	60
1 p. 250	32	42
1 p. 300	24	36
1 p. 500	22	22
1 p. 1000	8	2

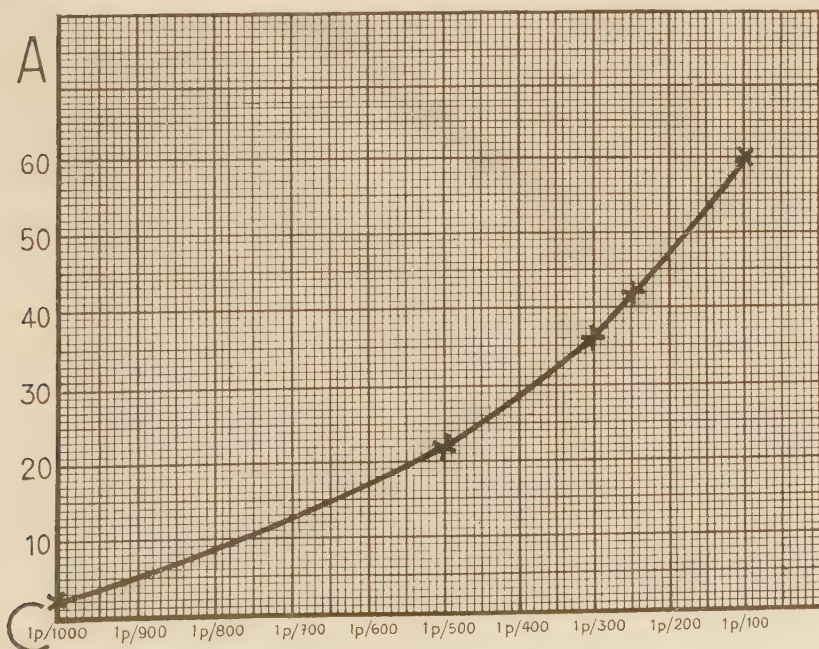


Fig. 18.

Courbe des variations de chronaxie d'après les moyens des diverses concentrations de peptone pepsique de viande.

A = abaissement de chronaxie 0/0.

C = concentration de peptone.

TABLEAU II

Action de la peptone pepsique à 1 o/o sur les rhobases chronaxie du pied d'escargot

N° de l'expérience	Avant peptone		Après peptone		Pourcentage de diminution de	
	Rhéobase	Chronaxie	Rhéobase	Chronaxie	Rhéobase	Chronaxie
1	190	8,5	120	4	36,8	53
2	120	3	50	1,5	58,3	50
3	320	7	140	3	56,2	57,1
4	40	5	30	2	50	60
5	180	4	100	1,5	44,4	62,5
6	70	6	30	3	57	50
7	60	6	30	2,5	50	58,3
8	40	3,5	20	1	50	71,4
9	70	5	30	2	57	60
10	40	8	20	4	50	53
11	30	5	30	2	40	60
12	20	3	10	0,5	50	83,3

Ainsi, la peptone pepsique de viande détermine un abaissement important de la chronaxie et de la rhéobase. Cet abaissement est maximum à la concentration de 1 p. 100; aux dilutions entre 1 p. 250 et 1 p. 500, l'abaissement de la chronaxie est encore assez important. Il est insignifiant à la concentration de 1 p. 1.000.

En dehors de cette variation de la chronaxie et de la rhéobase, on observe dans tous les cas un gonflement du pied d'escargot beaucoup plus net et beaucoup plus important qu'avec une solution de Ringer sans peptone. Sous l'influence de la peptone il se produit une imbibition cellulaire.

Il restait à se demander si des observations étaient susceptibles de se généraliser. Aussi après avoir déterminé les modifications apportées par la peptone pepsique de viande sur la chronaxie du pied d'escargot, nous avons étudié l'action exercée par la peptone pancréatique d'ovalbumine et la peptone pancréatique de gélatine à des dilutions identiques à celles utilisées dans l'étude de la peptone pepsique de viande.

B. Peptone pancréatique d'ovalbumine. — Les résultats obtenus avec cette peptone nous montrent qu'ils sont sensiblement identiques à ceux obtenus avec la peptone pepsique de viande. Elle détermine également un abaissement de la chronaxie (tableau II). Mais cependant, l'abaissement provoqué par la peptone pancréatique d'ovalbumine est beaucoup moins important qu'avec la peptone pepsique de viande.

On trouvera ci-dessous les moyennes des pourcentages d'abaissement de la chronaxie provoquées par la peptone pancréatique d'ovalbumine aux dilutions utilisées.

TABLEAU III

Action de la peptone pancréatique d'ovalbumine sur la rhéobase et sur la chronaxie du pied d'escargot.

(Moyennes de divers essais)

Concentration de la solution de peptone.	Pourcentage de la diminution de la reobase.	Pourcentage de la diminution de chronaxie.
1 p. 100	31	35
1 p. 250	24	22
1 p. 500	11	10

C. Peptone pancréatique de gélatine. — Cette substance détermine également un abaissement de chronaxie de pied d'escargot. Les moyennes de cet abaissement, bien inférieures à celles de la peptone pepsique de viande, sont assez proches des moyennes obtenues avec la peptone pancréatique d'ovalbumine.

Voici le résumé des résultats obtenus avec la peptone pancréatique de gélatine.

TABLEAU IV

Action de la peptone pancréatique de gélatine sur la rhéobase et sur la chronaxie du pied d'escargot (Moyen de divers essais)

Concentration de la solution de peptone	Pourcentage de la diminution de rhéobase	Pourcentage de la diminution de chronaxie
1 p. 100	20	30
1 p. 250	10	16
1 p. 500	3	5

Nous donnerons ci-dessous un tableau comparatif des moyennes d'abaissement de chronaxie par ces trois peptones aux concentrations identiques.

TABLEAU V

Action comparée des diverses peptones sur la rhéobase et sur la chronaxie du pied d'escargot

Concentration de la solution de peptone	Peptone pepsique de viande		Peptone pancréatique d'ovalbumine		Peptone pancréatique de gélatine	
	Diminution p. 100 de Rhéobase	Chronaxie	Diminution p. 100 de Rhéobase	Chronaxie	Diminution p. 100 de Rhéobase	Chronaxie
1 p 100	50	60	34	35	20	30
1 p 250	32	42	24	22	19	16
1 p 300	24	36	—	—	—	—
1 p 500	22	22	10	11	3	5
1 p 1000	6	2	—	—	—	—

Ainsi il ressort de ces diverses séries d'expériences que les peptones étudiées sont, toutes les trois, douées de la propriété commune d'abaisser la chronaxie et la rhéobase de pied d'escargot; elles sont à cet égard qualitativement identiques, cependant elles diffèrent du point de vue quantitatif. La peptone pepsique de viande est la plus active (abaissement de la chronaxie 60 %), la peptone pancréatique exerce une action moindre (abaissement de 36 %), enfin la peptone pancréatique de gélatine produit un abaissement de la chronaxie, qui est seulement de 30 %.

La rhéobase s'abaisse également de 50 à 5 % suivant les cas. Cet abaissement de chronaxie et de rhéobase montre donc que les peptones sont douées du pouvoir de rendre un muscle lisse tel que le pied d'escargot beaucoup plus sensible à l'excitation électrique, en d'autres termes les peptones sont douées de propriétés des poisons gliocinétiques (abaissement de la chronaxie et de la rhéobase avec imbibition cellulaire).

Cette action modificatrice des peptones sur la chronaxie du pied d'escargot est assez stable. Elle persiste pendant deux à trois heures malgré des lavages répétés. Le retour à la normale s'effectue très lentement.

Ces observations nous paraissent susceptibles d'apporter une explication plausible aux diverses influences exercées par les peptones sur diverses actions des poisons comme celles que nous avons observées dans notre travail. Nous discuterons plus loin, d'une façon plus détaillée, ce sujet, quand nous exposerons le mécanisme d'action des peptones.

CONCLUSIONS

1° Les peptones abaissent à la fois la rhéobase et la chronaxie du pied d'escargot;

2° Les peptones produisent un gonflement du pied d'escargot par un phénomène d'imbibition cellulaire;

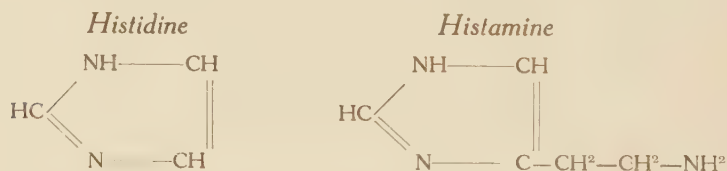
3° Parmi les trois peptones envisagées, la peptone pepsique de viande présente une activité plus grande que les peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine.

CHAPITRE II

RECHERCHE DE L'HISTAMINE DANS LES PEPTONES

Divers auteurs, comme nous l'avons déjà signalé, avaient formulé l'hypothèse que l'activité des peptones était due à l'histamine. Cependant, comme la présence même d'histamine dans ces produits était elle-même très discutée, il nous a paru nécessaire de rechercher par des méthodes chimiques et physiologiques la présence d'histamine et de vérifier ainsi si l'action pharmacologique des peptones était ou non identifiable à celle de l'histamine. On sait que l'histamine ou imidazoléthylamine, est un dérivé décarboxylation de l'histidine (ou ac. β imidazol- α -aminopropionique).

Voici les formules chimiques de ces deux substances :



Les peptones, comme les dérivés de l'histidine, sont les produits de dégradation des matières albuminoïdes et on peut toujours supposer que cette dégradation par hydrolyse peut, dans certains cas, être accompagnée d'une décarboxylation de nature bactérienne ou enzymatique (1). Les peptones renferment également une quantité importante d'histidine et dans le milieu peptoné pour la culture de colibacille on peut retrouver l'histamine.

Ces considérations pourraient sembler, à première vue, permettre de supposer que l'activité physiologique des peptones était uniquement attribuable à la présence d'histamine dans ces

(1) Règne animal (colibacilles, paratyphique, etc.) (Ackermann, Berthelot, Bertrand, Mellanby, Twort, etc.); règne végétal (champignon, claviceps purpurea (Barger, Dale, Kutscher, etc.)). La plupart de ces microbes vivent à l'état saprophyte dans l'intestin grêle de l'homme et des animaux. On a pu ainsi caractériser l'histamine dans l'intestin grêle des mammifères (Dale, Barger), ainsi que dans le foie, les poumons, le sang et certaines glandes. (Les amines biologiques, Berthelot.)

substances. Il était donc nécessaire pour nous d'examiner le bien-fondé de cette hypothèse et nous avons cherché à mettre en évidence la présence d'histamine dans les peptones que nous avons étudiées.

Deux méthodes d'analyse ont été utilisées dans ce but, la méthode chimique et la méthode physiologique.

I. — RECHERCHE DE L'HISTAMINE DANS LES PEPTONES PAR LES MÉTHODES CHIMIQUES.

Cette méthode aurait été idéale, mais elle est assez compliquée et même incertaine, étant donné que les peptones sont des corps mal définis, leur préparation même ne s'effectue pas d'une façon toujours identique, elles renferment d'autres dérivés d'imidazol, l'histidine, la tyrosine, les acides aminés et l'isolement et la caractérisation de l'histamine de ces substances voisines est extrêmement difficile. Il était donc nécessaire auparavant d'extraire l'histamine à l'état pur ou du moins tenter d'en séparer cet amino-acide de ses satellites.

Après avoir envisagé la technique d'extraction, nous examinerons les diverses réactions colorées utilisées.
que, nous examinerons les diverses réactions colorées utilisées.

1° Extraction de l'histamine. Deux techniques ont été employées, extraction par un solvant organique spécifique, adsorption par un silicate d'alumine.

A. *Extraction par un solvant organique.* — Nous avons utilisé à cet effet le chloroforme, suivant la méthode ci-dessous décrite. 2 gr. de nos peptones sont traités par 50 cm³ de chloroforme dans un appareil à extraction continue de Soxhlet pendant une heure. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu de l'évaporation est desséché dans le vide; puis repris par cinq parties d'eau distillée.

B. *Adsorption par un silicate d'alumine.* — Le pouvoir adsorbant de la permutite (silicate d'alumine, zéolithe synthétique), vis-à-vis des amines, est mis au point depuis les travaux de Whitehorn. Récemment, A Schwartz et Riégert ont employé cette substance pour déceler la présence de l'histamine dans le sang, d'après ces derniers auteurs, 1 gr. de permutite adsorbe à

peu près 1 mg. d'histamine, quand on agite violemment pendant 15 à 30 minutes.

Si l'on traite le précipité de permutite avec 5 cm³ d'une solution saturée de NaCl et qu'on agite violemment pendant 30 minutes, la permutite abandonne l'histamine adsorbée sous l'influence de la solution saline.

Pour la recherche d'histamine dans les peptones, nous avons utilisé cette technique avec quelques modifications de détail.

1° *Technique suivie.* — Dans un ballon de 500 cc. on introduit 100 cc. de solution aqueuse de peptone, 5 gr. de permutite. On agite d'une façon continue pendant 45 minutes. On décante la liqueur surnageante. On ajoute à la permutite restée dans le ballon, 25 cm³ de solution saturée de NaCl et on agite pendant 30 minutes. On filtre et on recherche l'histamine dans le filtrat.

2° Réactions colorées utilisées. — La plupart des réactions chimiques employées pour caractériser l'histamine (*méthode de Kossel et Kutscher*, procédé d'Inouye, *méthode de Weiss et Sobolew*, *méthode de Lautenschlager*, procédé colorimétrique de Hanke et Kossoler, etc.) ne sont pas applicables à une micro-recherche spécifique de cet aminoacide.

Deux réactions seules ont été prises en considération, l'une très sensible (10 γ) est la diazoreaction de Pauly, réaction de groupe par conséquent non spécifique. L'autre, la réaction de Zimmermann, est moins sensible (5 mg) mais offre l'avantage d'être caractéristique, de l'histamine exclusivement.

A. Diazoreaction de Pauly. — La technique suivie est la suivante. On mélange à 5 cc. de solution de peptone, 1 cc. de solution chlorhydrique d'acide sulfanilique à 5 %, 2 cc. de solution de nitrite de Na à 0,50 %. On alcalinise par une solution à 10 % de CO³Na².

La réaction est positive s'il apparaît une coloration rouge cerise. De plus, si on acidule la liqueur par HCl, ajoute du Zn, filtre et ajoute au filtrat devenu incolore, quelques gouttes d'NH³, la présence d'histamine se reconnaît par une coloration jaune d'or.

B. Réaction de Zimmermann. — La technique en est la suivante. Dans un tube à essai muni d'un bouchon à robinet on introduit 1 cm³ de solution de peptone, on ajoute 3 gouttes de

solution de nitrate de cobalt à 1 % et 10 gouttes de lessive de Na à 8 %, en évitant le mélange. On fait le vide et on incline le tube pour mélanger les deux liquides. La réaction est positive, se reconnaît par l'apparition d'une coloration violette. Si la réaction est négative, la solution reste colorée en bleu.

Après avoir vérifié la sensibilité de ces réactions sur des solutions de peptones additionnées de diverses quantités d'histamine, nous avons procédé à la recherche d'histamine dans les peptones étudiées. Les réactions de Pauly et de Zimmermann ont été réalisées : 1° sur une simple solution aqueuse (1 p. 20 et 1 p. 100) de peptone; 2° sur un soluté chloroformique; 3° sur le produit d'adsorption de la permutite.

La réaction de Zimmermann spécifique est dans tous les cas négative; la réaction de Pauly est positive sur la solution aqueuse qui peut contenir également tyrosine et histidine et sur le produit d'adsorption par la permutite qui peut renfermer en outre l'histidine. La solution obtenue par épuisement au chloroforme solvant spécifique de l'histamine, donne une réaction de Zimmermann et de Pauly négative.

Ainsi, il semble que l'histamine ne soit pas décelable dans les peptones étudiées; tout au moins elle n'existe à une quantité suffisante pour donner une réaction positive (10 % pour 20 gr. de peptone).

II. — RECHERCHES DE L'HISTAMINE DANS LES PEPTONES PAR LES MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES.

Quels que soient les résultats obtenus dans les expériences ci-dessus, il restait à les confirmer par une méthode physiologique plus sensible et plus spécifique. A cet effet, nous avons, dans une autre série de recherches, tenté de comparer l'action pharmacodynamique des peptones à celle de l'histamine et de déterminer les variations de la chronaxie du pied d'escargot sous l'influence de l'histamine dans les conditions identiques à celles réalisées avec les peptones dans les expériences ci-dessus décrites.

1° Etude comparative des actions pharmacodynamiques des peptones et de l'histamine.

A. Action sur les muscles lisses. — Comme nous l'avons décrit

dans la première partie de ce travail, les peptones et l'histamine provoquent toutes deux une contraction nette des muscles lisses de cobaye (intestin, utérus). Toutefois, si l'on compare la durée et la rapidité de l'action de ces deux produits, on observe une différence très nette; la contraction histaminique est brusque et peu durable; au contraire, la contraction provoquée par les peptones est lente, prolongée, et ne cède qu'après un lavage prolongé. On sait d'ailleurs (Popielski) que l'histamine accélère la sécrétion du suc gastrique alors que la peptone est plutôt indifférente à ce point de vue.

B. Action sur l'appareil cardiovasculaire. — Comme nous l'avons également observé, l'histamine est sans action sur le cœur des poikilothermes (grenouille) et n'exerce qu'une légère action stimulante sur le cœur des homéothermes tels que le chien.

Au contraire, la peptone augmente l'amplitude cardiaque aussi bien chez la grenouille que chez le chien (1). Pour ce qui est de l'action vasculaire, l'histamine exerce une chute de pression artérielle immédiate et rapide chez le chien alors que la peptone exerce une action tardive et plus prolongée. Enfin Dale a observé depuis longtemps que la coagulabilité sanguine est augmentée par la peptone et non par l'histamine.

2° Etude de l'action de l'histamine sur la chronaxie. — L'étude chronaximétrique de l'histamine a été réalisée exactement dans les mêmes conditions que celles des peptones.

La concentration de 1 p. 1.000 est trop toxique et produit en quelques minutes l'inexcitabilité de la préparation. Si l'on rapproche ces résultats de ceux constatés avec la peptone, on peut conclure que la peptone diminue la chronaxie du pied d'escargot alors que l'histamine l'augmente. Au cours de cette étude nous avons observé que l'histamine rétracte le pied d'escargot. L'organe, bien étalé dans la solution de Ringer au tiers est considérablement contracturé à la suite de contact avec la solution de l'histamine. Au contraire, comme on l'a vu, la peptone gonfle le même organe.

Nous avons utilisé pour cette étude cinq concentrations différentes de l'histamine en solution dans du liquide de Ringer dilué au tiers, 1 p. 1.000.000, 1 p. 100.000, 1 p. 50.000; 1 p. 25.000, 1 p. 1.000.

Voici le protocole de quelques expériences faites avec une solution d'histamine 1 p. 25.000 (tableau VI).

TABLEAU VI

Action de l'histamine en sol, à 1 p. 25.000 sur la rhéobase et sur la chronaxie du pied d'escargot.

Numéro de l'expérience	Avant histamine		Après histamine		Pourcentage d'élévation de	
	Rhéobase	Chronaxie	Rhéobase	Chronaxie	Rhéobase	Chronaxie
1	50	2,5	80	3	37,5	16,6
2	80	3,5	80	3,5	0	0
3	30	3	50	4	40	25
4	70	3,5	90	4	22,2	12,5
5	130	6	150	8	13,3	25
6	40	3	40	3	0	0
7	30	2,5	90	3	40	16,6
8	30	3	50	3	40	0
9	20	2	50	2	0	0

Voici les moyennes d'élévation de chronaxie avec différentes concentrations de l'histamine.

TABLEAU VII

Action de l'histamine en diverses concentrations sur la rhéobase et le chronaxie du pied de l'escargot (Moyennes des divers essais)

Concentration de la solution d'histamine	Pourcentage de l'élévation de rhéobase	Pourcentage de l'élévation de chronaxie
1 p. 1.000.000	0	0
1 p. 100.000	7	2
1 p. 50.000	13	4
1 p. 25.000	21	10,5
1 p. 1.000	non-excitabilité.	non-excitabilité.

Ainsi à une concentration variant de 1 p. 1.000.000 à 1 p. 50.000 l'histamine ne détermine aucune variation sensible de la chronaxie. A une dilution de 1 p. 25.000, elle est sans action dans certains cas, dans d'autres cas elle augmente la chronaxie (16 à 24 %). Dans aucun cas, elle ne la diminue.

CONCLUSIONS

1° L'histamine ne peut être caractérisée par une méthode chimique sensible dans trois peptones (peptone pepsique et les peptones pancréatiques).

2° L'histamine exerce sur le muscle lisse (utérus et intestin de cobaye), sur l'appareil cardiovasculaire du chien, et sur le cœur isolé de grenouille des effets différents de ceux de la peptone. L'histamine exerce sur la chronaxie et l'imbibition du pied d'escargot des effets inverses de ceux de la peptone.

3° L'action pharmacologique des peptones ne saurait être expliquée par la présence d'histamine.

CONCLUSIONS GENERALES

1° Les peptones abaissent à la fois la chronaxie et la rhéobase du pied d'escargot, et favorisent l'imbibition cellulaire.

2° Les peptones semblent douées de propriétés gliocinétiques.

3° Cette action des peptones n'est pas attribuable à la présence d'histamine, qui semble exercer au contraire sur le pied d'escargot un effet gliosclérique faible.

CINQUIÈME PARTIE

Interprétation des résultats

Après avoir exposé les résultats obtenus dans l'étude expérimentale des peptones, il restait à interpréter le mécanisme d'action de ces substances.

Pour la commodité de cette interprétation, il faut envisager séparément, ainsi que nous avons procédé dans l'exposé de nos expériences, les deux formes d'activité des peptones, à savoir les modifications apportées au fonctionnement des organes par les peptones, les modifications de l'activité pharmacodynamique de certains poisons sur les organes soumis à l'action des peptones. Nous envisageons successivement ces deux points.

I. — MÉCANISME DE L'ACTION MODIFICATRICE DES PEPTONES AU FONCTIONNEMENT DES ORGANES.

1° Appareil cardiovasculaire. — *A. Chien* : Chez le chien les peptones produisent, d'une part, une action stimulante cardiaque se traduisant par l'augmentation de l'amplitude auriculaire et ventriculaire; d'autre part, une chute de la pression artérielle, pouvant être suivie ultérieurement d'une légère hypertension. Cette action sur la pression artérielle peut être attribuée à une action parasympathomimétique analogue à celle produite par l'acétylcholine, mais elle n'est pas complètement supprimée par l'atropine, quoique l'atropinisation diminue l'activité des peptones. Quant à l'action stimulante cardiaque, elle ne peut, en aucune façon, être considérée comme parasympathomimétique puisque l'excitation du vague produit un ralentissement cardiaque, ce qui n'est pas le cas avec les peptones. On doit ainsi la considérer plutôt comme une action musculaire propre qu'on retrouve d'ailleurs sur le cœur de grenouille, mais qu'on ne constate pas sur le cœur d'escargot.

B. Ventricule isolé d'escargot. — Sur le ventricule isolé d'escargot, les peptones exercent une action dépressive avec une diminution de l'amplitude et un ralentissement du rythme cardiaque. Cet effet peut faire penser à une action de type acétyl-

cholinique. Nous croyons qu'en dehors d'une action parasympathomimétique, les peptones exercent une action spéciale sur le muscle cardiaque. Il y a dans ces phénomènes, en partie une action parasympathomimétique des peptones (chute de la pression artérielle et action dépressive sur le ventricule d'escargot) et en partie une action spécifique des peptones sur le muscle cardiaque (stimulation du cœur de grenouille et de chien). L'effet de l'atropinisation montre également un antagonisme partiel vis-à-vis de l'action de la peptone sur la pression artérielle. Mais cet antagonisme n'est pas facile à élucider sur le cœur étant donné que la peptone ainsi que l'atropine exercent une action renforcatrice sur cet organe.

2° Muscles lisses. — *A. Intestin isolé de cobaye* : Sur l'intestin de cobaye et de souris les peptones exercent une action stimulante caractérisée par une augmentation de tonus et du péristaltisme. Ces effets sont jusqu'à un certain point identiques à ceux qu'on obtient avec l'acétylcholine et la pilocarpine. Toutefois, ces effets ne sont pas complètement supprimés par l'atropinisation, si bien que l'on peut admettre que l'action parasympathomimétique des peptones n'est pas exclusive.

B. Utérus isolé de cobaye : L'action des peptones sur l'utérus nous paraît pouvoir être interprétée également comme une action parasympathomimétique, puisque l'adrénaline, poison sympathomimétique, provoque un relâchement de cet organe. Mais l'innervation autonome de l'utérus de cobaye n'est pas suffisamment établie pour qu'on puisse affirmer une telle action d'après le seul fait de l'action antagoniste de l'adrénaline.

3° Excitabilité du pied d'escargot. — Les peptones augmentent l'excitabilité du pied d'escargot (abaissement de la rhéobase et de la chronaxie) et facilitent l'imbibition cellulaire. Ces différents phénomènes nous paraissent plaider en faveur d'une action gliocinétique au sens qu'attribue à ce mot le Professeur Lapique. Cette constatation concernant le muscle du pied de l'escargot pourrait être appliquée aux autres muscles lisses, ce qui justifierait la conclusion ci-dessus concernant le caractère parasympathomimétique de l'action des peptones. Tous les poisons mimétiques (parasympatho et sympatho) sont en effet des gliocinétiques.

ques, seuls les poisons lytiques prouvent des gliosclériques. Quoi qu'il en soit, l'action d'imbibition peut expliquer, comme nous allons le voir, les faits de modification d'action des poisons par accroissement de la perméabilité sous l'influence de l'imbibition plus grande.

En résumé, les peptones présentent un certain nombre de caractères des poisons parasymphomimétiques (effets hypotenseurs, action stimulante sur l'intestin et l'utérus, action dépressive sur le ventricule d'escargot). Cependant, elles s'éloignent par leur action stimulante sur le cœur (effet musculaire) et par leur antagonisme incomplet vis-à-vis de l'atropine. En définitive, elles se présentent comme des poisons doués des propriétés parasymphomimétiques qui ne sont prépondérants que pour certains appareils.

II. — MÉCANISME DE L'ACTION MODIFICATRICE DES PEPTONES SUR LES PROPRIÉTÉS DE CERTAIN POISON.

1° Poisons du système nerveux autonome :

A. Adrenaline. — La peptone se comporte comme un antagoniste, c'est-à-dire qu'elle exerce un effet inverse vis-à-vis de l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'intestin du cobaye. Cet effet nous paraît dû à un simple phénomène d'antagonisme entre un poison parasymphomimétique et un poison sympathomimétique.

B. Acétylcholine et pilocarpine. — La peptone renforce l'action de l'acétylcholine et de la pilocarpine sur l'intestin et sur le cœur. Cette action paraît une action synergique potentielle et non additive. Pour expliquer ce renforcement des effets de l'acétylcholine et de la pilocarpine par la peptone, on peut invoquer les résultats obtenus sur l'excitabilité musculaire. Nous admettons que la peptone facilite l'imbibition du pied d'escargot et le rend plus excitable. Cette conception peut également rendre compte de l'augmentation d'action de ces deux substances sur les organes préalablement imprégnés de la peptone.

C. Atropine. — En ce qui concerne l'action modificatrice des

peptones sur l'atropinisation (cœur, intestin), l'explication se rattache également à la modification d'imbibition provoquée par les peptones. Ainsi, dans cette nouvelle condition d'imbibition, l'élimination de l'atropine sera facilitée et les organes se retrouveront à leur état initial et normal pour reproduire l'action normale des parasymphomimétiques supprimée par l'atropine.

2° Poisons divers. — L'action renforçatrice des peptones vis-à-vis des poisons spécifiques des organes (ouabaïne pour le ventricule isolé d'escargot, histamine pour l'intestin et l'utérus de cobaye et extrait posthypophysaire pour l'utérus de cobaye) serait due à l'augmentation de la perméabilité provoquée par les peptones.

En résumé, le mécanisme de l'action modificatrice des peptones vis-à-vis de l'action des poisons ci-dessus énumérés serait dû à la modification de la perméabilité provoquée par elles.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le travail dont nous venons de rendre compte a trait d'une part à l'action pharmacodynamique de trois peptones (peptone pepsique de viande, peptone pancréatique d'ovalbumine et peptone de gélatine), d'autre part à leur influence modificatrice vis-à-vis de l'activité d'un certain nombre de poisons. Enfin, ce travail a été complété par une étude de l'excitabilité du pied d'escargot sous l'influence des peptones et sur la recherche de l'histamine dans ces substances.

Les résultats obtenus peuvent être résumés de la façon suivante :

I. ACTION PHARMACODYNAMIQUE DES PEPTONES.

§ I. — ACTION SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE.

1° Cœur *in situ* et pression artérielle chez le chien. — Aux doses comprises entre 0 gr. 10 et 0 gr. 20 par kilog d'animal, les peptones renforcent l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires et provoquent en même temps une chute importante de la pression artérielle, ressemblant plutôt à une chute acétylcholinique.

2° Cœur isolé de grenouille. — Aux dilutions comprises entre 1 p. 200 et 1 p. 1.000 les peptones renforcent également la systole dont l'amplitude devient une fois et demie à deux fois plus grande. Les solutions plus concentrées sont nettement toxiques et diminuent progressivement l'amplitude des contractions ventriculaires.

3° Ventricule isolé d'escargot. — Les peptones exercent une action dépressive se manifestant par une diminution de l'amplitude et par un ralentissement progressif du rythme.

§ II. — ACTION SUR LES MUSCLES LISSES

1° Intestin isolé de cobaye et de souris. — Aux concentrations comprises entre 10^{-1} et 2×10^{-1} les peptones déterminent parfois une contraction brusque et brève, mais, plus souvent, une contraction lente et prolongée qui cesse peu à peu après lavage prolongé. Le péristaltisme intestinal est augmenté.

2° Utérus isolé de cobaye. — Les peptones possèdent également une action stimulante sur les muscles lisses de cet organe. Cette action ocytocique se caractérise plus fréquemment par une contraction brusque et de courte durée.

II. — ACTION MODIFICATRICE DES PEPTONES VIS-A-VIS DE DIVERSES SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES.

§ 1. — Les peptones renforcent l'action de certains poisons musculaires tels que l'ouabaïne (pour le cœur), l'histamine et l'extrait posthypophysaire (pour l'utérus) et l'intestin. L'administration préalable ou simultanée des peptones sensibilise à l'action de ces poisons sur les organes ci-dessus énumérés.

§ 2. — Les peptones modifient également l'action des poisons du système nerveux autonome. Ainsi, l'action des poisons parasympathomimétiques (pilocarpine et acétylcholine) est augmentée par l'imprégnation préalable des organes d'une solution de peptone. Au contraire, l'action sympathomimétique de l'adrénaline se trouve en antagonisme vis-à-vis des peptones. Quant à l'atropine, les peptones font réapparaître l'action parasympathomimétique de l'acétylcholine ou de la pilocarpine après celle-ci était supprimée par l'atropine.

III. — ACTION DES PEPTONES SUR LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT ET RECHERCHE DE L'HISTAMINE DANS LES PEPTONES

§ 1. — Les peptones augmentent l'excitabilité du muscle lisse comme le montrent l'abaissement considérable de la rhéobase et de la chronaxie. Cette action va de pair avec un gonflement de l'organe, ce qui permet de ranger les peptones parmi les poisons gliocinétiques de Lapique.

§ 2. — Les recherches chimiques et physiologiques nous ont permis de démontrer que l'action pharmacodynamique des peptones n'est pas attribuable à la présence de petites quantités d'histamine.

IV. MECANISME D'ACTION DES PEPTONES.

Les diverses actions pharmacodynamiques des peptones ci-dessus décrites peuvent s'expliquer par leur propriétés gliocinétiques (action parasympathomimétique sur la pression artérielle, sur le ventricule d'escargot et les muscles lisses de l'intestin et de l'utérus; action musculaire directe sur le cœur de chien et de grenouille). Les actions modificatrices des peptones vis-à-vis de certains poisons ci-dessus énumérés sont explicables également par leur propriété gliocinétique et par les modifications de la perméabilité cellulaire provoquée ainsi par elles.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN E. — Lehrbuch der Physiologischen Chemie Urban & Schwarzenberg. Berlin, 1923, p. 377.
- ABEL J.-J. et GEILING E.-M.-K. — Some hitherto undescribed properties of the constituents of witte's peptone. *Journ. of Pharm. and exper. Therap.*, **23**, 1924, p. 1.
- ACKERMANN. — Cité par GUGGENHEIM. Les amines biologiques, traduct. de Berthelot. Paris, 1934, p. 285.
- ARTHUS M. — Antithrombine et peptone. *C. R. Soc. Biol.*, **82**, 1919, p. 416.
- ARTHUS M. et GLEY E. — Cité par R. HAZARD. Cours de pharmacologie, 1934, p. 85.
- BACQ Z. — Rapport Assoc. des Physiologistes. Nancy, 1934, p. 6-91.
- BAEHR C. et PICK E.-P. — 1° Pharmacologische Studien an der Bronchialmuskulatur der Überlebenden Meerschweinchenlunge. *Arch. f. exper. Path. u Pharm.*, **74**, 1913, p. 41.
- 2° Beiträge zur Pharmacologie der Lungengefäße. Même tome, p. 61.
- BARGER G. et DALE H. — *Journ. of Physiol.*, **41**, 1910, p. 499.
- BARREL P. — L'importance de l'état glycémique préalable sur l'intensité du choc anaphylactique et du choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 1932, p. 1365.
- BAUDOUIN A. et BÉNARD H. — Injections intraveineuses continues d'adrénaline après choc peptonique chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1935, p. 379.
- BEAUNE A. — Contribution à l'étude pharmacologique de quelques glucosides cardiotoniques. Thèse doct. Pharm., Paris, Vigot, 1935.
- BERTHELOT A. — Les amines biologiques. Paris, 1934, p. 285.
- BERTRAND G. — Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. *Bull. Soc. Chim.*, **15**, 1896, p. 191; *C. R. Ac. Sc.*, **122**, 1896, p. 1215.
- BOYER P. et CARDOT H. — Action de la pelletièreine sur le cœur isolé d'escargot. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 1926, p. 658.
- BROUN D. et SCHWAB H. — Insuline-Zinc-Gélatine et Insuline-Zinc-Protamine. *Paris Méd.*, sept. 1937; *C. R. Ac. Sc.*, **204**, 1937, p. 1015.
- BROUN D. et BEAUNE A. — Modifications apportées par certains produits colloïdaux à l'action hypertensive de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 1935, p. 1202.
- BURRIDGE W. — On the actions of peptone. *Arch. intern. de Pharmacie*, **37**, 1930, p. 189.
- CAHEN R. et BOSE B. — Action des peptones sur la chronaxie du pied d'escargot. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1937, p.
- CLARK A.-J. — Some active principles of peptone. *Journ. of Pharm. exper. Therap.*, **23**, 1924, p. 45.
- CHAUCHARD A.-B. et SARADJICHVITI P. — Etude quantitative de l'action de l'histamine sur l'excitabilité des fibres inhibitrices cardiaques du nerf vagosympathique. *C. R. Soc. Biol.*, **99**, 1928, p. 53.
- DALE H. et LAIDLAW P.-P. — Further observations on the action of B. Iminazolyethylamine. *Journ. of Physiol.*, **43**, 1911, p. 182.
- DENIS W. — Cité par GLEY. Traité élément. de Physiol. Paris, 1934, p. 612.

- FISCHER E. — Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. Springer, Berlin, 1906, p. 78.
- FRÖHLICH A. et PICK E.-P. — Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Pepton, sowie der anaphylaktischen Vergiftung in Bezug auf das vegetative Nervensystem. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, **71**, 1913, p. 23.
- FÜHNER. — *Éléments de Technique physiologique*. Gautrelet, Paris, 1932, p. 338.
- GAUTRELET J. — *Éléments de Technique physiologique*. Masson, Paris, 1932.
- GLEY E. — *Traité élémentaire de Physiologie*. Paris, 1934. Voir également ARTHUS.
- HANKE M.-T. et KESSLER K.-K. — 1° The action of histamin free peptone on the uterus of guinea pigs is intrinsically in the structure of peptone molecule. *Journ. of Biol. Chem.*, **43**, 1920, p. 567.
 — 2° A method for the quantitative colorimetric estimation of histamine in protein and protein containing matter. *Journ. of Biol. Chem.*, **43**, 1920, p. 543.
 — 3° Extraction of histamin by means of chloroform and methyl alcohol. *Journ. of Biol. Chem.*, **43**, 1920, p. 548.
- HANZLIK P.-J. et KARSNER H.-T. — 1° Effects of various colloids and other agents which produce anaphylactoid phenomena on bronchi of perfused lungs. *Journ. of Pharm. exper. Therap.*, **14**, 1919, p. 449.
 — 2° A comparison of prophylactic effects of atropine and epinephrine in anaphylactic shock. **14**, 1919, p. 445.
- HARLAY V. — De l'application de la tyrosinase à l'étude des ferments protéolytiques. Thèse doct. Pharm., Paris, 1900.
- HAZARD R. — *Cours de Pharmacologie*. Constans et Tournier, Paris, 1934, p. 85.
- INONYE. — Cité par GUGGENHEIM. *Id.*, p. 335.
- JAVILLIER M. et GUÉRICHAULT. — Sur la distinction des peptones médicinales d'origine pepsique et d'origine pancréatique. *Bull. Sc. Pharmac.*, **17**, 1910, p. 63.
- KOSSEL et KUTSCHER. — Méthode d'identification de l'histamine. Cités par GUGGENHEIM.
- LAPICQUE L. — 1° L'excitabilité en fonction du temps. Paris, 1926, p. 283.
 — 2° Excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome. Rapport Assoc. des Physiologistes, Nancy, 1934, p. 93.
- LAUTENSCHLAGER. — Die Diazoreaktion. *Arch. de Pharm.*, **257**, 1919, p. 13.
- LEVY Jeanne. — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. Masson et C^{ie}, Paris, 1930, p. 55.
- MELANBY E. — Cité par GUGGENHEIM. *Id.*, p. 285.
- MEYER G.-M. — Cité par GLEY. *Traité élémentaire de Physiologie*, Paris, 1934, p. 612.
- NOLF P. — *Bull. Ac. Roy. Belge*, **11**, 1902, p. 866.
- PAULY. — *Zeitsch. f. Physiol. Chim.*, **76**, 1912, p. 291.
- PISSEMSKY. — *Russk Vrach*, **14**, 1915, p. 889.
- POPIELSKI L. — 1° Über den Einfluss des Peptons wite auf die Tätigkeit des isolierten Sangetierherzen. *Pflege's Arch.*, **130**, 1909, p. 319.
 — 2° Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons wite. *Id.*, **126**, 1909, p. 483.
 — Voir également : les Amines biologiques, p. 319; BURRIDGE, *Arch. intern. de Pharm.*, **37**, 1930, p. 189.
- SANTENOISE D. — Vagotonine et choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1930, p. 288.
- SCHULZ H. — *Hyg. Lab. Bull.*, **80**, 1912.
- SCHWARTZ A. et RIEGERT A. — Un procédé simple d'isolement quantitatif de l'histamine et de la tyramine dans le sérum (et le plasma) sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 1936, p. 219.
- STRAUB. — *Éléments de technique physiologique*. Gautrelet, Paris, 1932, p. 338.
- TINEL J. — Le système nerveux végétatif. Masson, Paris, 1937, p. 117.

- TOURNADE A. et HARMANN L. — Adrenalino secretion au cours du choc provoqué par injection intraveineuse de peptone. *C. R. Soc. Biol.*, **98**, 1919, p. 342.
- UNGAR G. — Effet de l'excitation du bout périphérique des nerfs sensitifs sur la sécrétion gastrique. Transmission neurohumorale histaminique. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 1935, p. 620.
- VAN SLYKE D. — *Ber. d. Deutsch. Chim. Geselsch.*, **43**, 1910, p. 3170, et **44**, 1911, p. 1684.
- WEISS et SOBOLEW. — Cités par GUGGENHEIM. *Id.*, p. 336.
- WHITEHORN J.-C. — Permutit as a reagent for Amines. *Journ. of Biol. Chem.*, **56**, 1923, p. 751.
- ZIMMERMANN W. — Über eine Spezifische Farbenreaktion für Histamin. *Zeitsch. f. Physiologische Chem.*, **186**, 1929, p. 260.
-

TABLE des MATIÈRES

INTRODUCTION.	13
-----------------------	----

PREMIERE PARTIE

Propriétés générales des peptones.

I. Mode d'origine des peptones.....	16
II. Mode de préparation et classification des peptones commerciales....	17
III. Composition chimique des peptones.....	19
IV. Propriétés physiologiques des peptones.....	19

DEUXIEME PARTIE

Etude pharmacodynamique des peptones.

CHAPITRE I. — ACTION DES PEPTONES SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE.

I. Action des peptones sur le cœur <i>in situ</i> et sur la pression artérielle du chien.....	22
A. Action de la peptone pepsique de viande.....	23
B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine.....	24
II. Action des peptones sur le cœur isolé de grenouille.....	24
A. Action de la peptone pepsique de viande.....	25
B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine.....	25
III. Action des peptones sur le ventricule isolé d'escargot.....	26
A. Action de la peptone pepsique de viande.....	27
B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine.....	27

CHAPITRE II. — ACTION DES PEPTONES SUR LE MUSCLE LISSE.

I. Action des peptones sur l'intestin isolé de cobaye.....	29
A. Action de la peptone pepsique de viande.....	30
B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine.....	30
II. Action des peptones sur l'utérus isolé de cobaye.....	31
A. Action de la peptone pepsique de viande.....	31
B. Action des peptones pancréatiques d'ovalbumine et de gélatine.....	32

Conclusions générales.	33
--------------------------------	----

TROISIEME PARTIE

Modifications apportées à l'action de différents poisons par administration simultanée ou préalable des peptones.

CHAPITRE I. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS MUSCULAIRES.

I. Modifications apportées par les peptones à l'action de l'onabaine.	36
Ventricule isolé d'escargot.	36
II. Modifications apportées par les peptones à l'action de l'histamine.	38
1° Utérus isolé de cobaye.....	38
2° Intestin isolé de cobaye.....	39
III. Modifications apportées par les peptones à l'action de l'extrait post-hypophysaire.	40
Utérus isolé de cobaye.....	40

Conclusions.	40
----------------------	----

CHAPITRE II. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS PARASYMPATHO ET SYMPATHOMIMÉTIQUES.

I. Modifications apportées par les peptones à l'action des poisons

parasympathomimétiques.	41
§ 1. Acétylcholine.	
1° Cœur isolé de grenouille.	41
2° Ventre isolé d'escargot.	42
3° Intestin isolé de cobaye.	43
§ 2. Pilocarpine.	
1° Cœur isolé de grenouille.	44
2° Intestin isolé de cobaye.	45
II. Modifications apportées par les peptones à l'action des poisons sympathomimétiques.	
Adrenaline.	
Intestin isolé de cobaye.	46
Conclusions.	46
CHAPITRE III. — MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LES PEPTONES A L'ACTION DES POISONS PARASYMPATHOMIMÉTIQUES APRÈS ATROPINISATION.	40
I. Modifications apportées par les peptones à l'action des poisons para- sympathomimétiques sur le système cardio-vasculaire après atro- pinisation.	49
Acétyl choline.	
1° Cœur isolé de grenouille.	49
2° Cœur <i>in situ</i> et pression artérielle chez le chien.	55
II. Modifications apportées par les peptones à l'action des poisons para- sympathomimétiques sur le muscle lisse après atropinisation.	60
1. Pilocarpine.	
Intestin isolé de cobaye.	60
2. Acétyl choline.	
Intestin isolé de cobaye.	61
Intestin isolé de souris.	61
Conclusions.	63

QUATRIEME PARTIE

CHAPITRE I. — ETUDE DE L'ACTION DES PEPTONES SUR LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT.	
A. Peptone physique de viande.	67
B. Peptone pancréatique d'ovalbumine.	69
C. Peptone pancréatique de gélatine.	69
CHAPITRE II. — RECHERCHE DE L'HISTAMINE DANS LES PEPTONES.	
I. Recherches chimiques de l'histamine dans les peptones.	78
1° Extraction de l'histamine.	73
A. Extraction par un solvant organique.	73
B. Extraction par un silicate d'alumine.	73
2° Réactions colorées utilisées.	74
A. Diazo réaction de Pauly.	74
B. Réaction de Zimmermann.	74
II. Recherches de l'histamine dans les peptones par les méthodes physiologiques.	75
1° Etude comparative des actions pharmacodynamiques des pep- tones et de l'histamine.	75
A. Action sur les muscles lisses.	75
B. Action sur l'appareil cardio-vasculaire.	76
2° Etude de l'action de l'histamine sur la chronaxie.	76
Conclusions.	79
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.	80
I. Mécanisme de l'action modificative des peptones au fonctionnement des organes.	80
II. Mécanisme de l'action modificative sur les propriétés de certains poisons.	82
1° Poisons du système nerveux autonome.	82
A. Adrenaline.	82
B. Acétyl choline et pilocarpine.	82
C. Atropine.	82
2° Poisons divers.	83
Conclusions générales.	84
Bibliographie.	87

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

LA CORTICO-SURRENALE

Vu et approuvé :

Paris, le 25 Novembre 1937,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu

et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie

de Paris,

G. ROUSSY.

Imp. P. MARMY

7, Passage Ricaut

-PARIS- XIII^e -
